

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-27129

(43)公開日 平成8年(1996)1月30日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

C 07 D 259/00

A 61 K 31/395

ADY

C 07 D 255/02

257/02

403/06

審査請求 未請求 請求項の数5 O.L (全35頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-165028

(22)出願日 平成6年(1994)7月18日

(71)出願人 000006792

理化学研究所

埼玉県和光市広沢2番1号

(72)発明者 岩田 正彰

埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所

内

(72)発明者 山本 直樹

東京都渋谷区恵比寿南3-11-17-501

(72)発明者 中島 秀喜

山梨県中巨摩郡玉穂町成島1559-1-E-

103

(74)代理人 弁理士 塩澤 寿夫 (外1名)

(54)【発明の名称】 環状ポリアミン化合物及びそれを有効成分とする抗ウイルス剤

(57)【要約】

【目的】 抗ウイルス剤として有用な新規な化合物、及びこの化合物を有効成分として含有する新規な抗ウイルス剤の提供。

【構成】 炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン化合物。炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基をアルキレン鎖で連結したビス及びトリス環状ポリアミン化合物。上記環状ポリアミン基の-X-が4級アンモニウム(=N<sup>+</sup>=)である環状ポリアミンアンモニウム基と上記環状ポリアミン基とからなり、合計3~6コの環をアルキレン鎖で連結したマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン化合物。

【請求項2】 炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含み、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であるか、又は残りの-X-の1つが-N-(CH)<sub>n</sub>NPhth基(但し、nは2、3又は4である)であり、その残りが-NH-である環状ポリアミン基を2つ含み、該2つの環状ポリアミン基が、該環状ポリアミン基中の前記-N=と結合した環外の炭素数2、3又は4のアルキレン鎖を介して連結されているビス環状ポリアミン化合物。

【請求項3】 炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Aと炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の2つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Bとを含み、2つの環状ポリアミン基Aと1つの環状ポリアミン基Bとが、各環状ポリアミン基Aの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミン基Bの=N-とそれぞれ結合して連結されているトリス環状ポリアミン化合物。

【請求項4】 1つの単環又はビス環状ポリアミンアンモニウム基と2つの単環又はビス環状ポリアミン基とかなり、かつ合計3~6コの環からなるマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物であって、(1) 単環式環状ポリアミンアンモニウム基Cは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含み、かつ前記-X-の1つが4級アンモニウム(=N<sup>+</sup>)であり、残りが-NH-である基であり、(2) ビス環状ポリアミンアンモニウム基ADは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含み、前記-X-の1つが4級アンモニウム(=N<sup>+</sup>)であり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-である環状ポリアミンアンモニウム基Dと、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Aとを含み、前記環状ポリアミンアンモニウム基Dと前記環状ポリアミン基Aとが、一端が前記環状ポリアミン基の=N-と

結合し、他端が前記環状ポリアミンアンモニウム基の=N-と結合している、炭素数が2、3又は4である2つの環外のアルキレン鎖を介して連結されている基であり、(3) 単環式環状ポリアミン基Aは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りが-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む基であり、(4) ビス環状ポリアミン基ABは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の2つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りの-X-が-NH-であり、環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミンBと、

炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Aとを含み、

20 前記環状ポリアミン基BとAとが、環状ポリアミン基Bの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミン基Aの=N-と結合して連結されている基であり、(5) 1つの環状ポリアミンアンモニウム基C又はADと2つの環状ポリアミン基A又はABとが、環状ポリアミン基の残りの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミンアンモニウム基の4級アンモニウム(=N<sup>+</sup>)と結合して連結されている、

マルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物。

【請求項5】 請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物及びそれらの医薬上許容される塩とからなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物を有効成分として含有する抗ウイルス剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な環状ポリアミン化合物、さらに詳しくは、新規な1~3コの環状ポリアミン基を有する環状ポリアミン化合物、及び3~6コの環状ポリアミン基を有する環状ポリアミンアンモニウム化合物、並びにこれらの化合物を有効成分として含有する抗ウイルス剤に関する。

## 【0002】

【発明の背景】天然ポリアミン(例えば、スペルミジン、スペルミン、サーモスペルミン、サーミン)は細胞内機能調整物質として知られ、これらとDNA、RN A、タンパク質等との分子間相互作用が明らかとなっている。そこで本発明者らは、天然ポリアミンに固有なこの性質を利用することを目的として、まず、長鎖状ポリアミン誘導体及び環状ポリアミン誘導体を合成した〔特開平2-73063号、特開平2-117653号〕。

50 さらに環状ポリアミン誘導体を積層した積層環状ポリア

ミン誘導体の合成にも成功した〔特願平5-23663号、特願平5-71147号〕。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】ところで、エイズは、エイズウイルスにより引き起こされることは明らかとなっているが、有効な治療法は見つかっておらず、患者数は急激に増加している。このような中、抗エイズウイルス剤として種々の化合物が提案されている。例えば、アジドチミジン(AZT)やジデオキシノシン(ddI)及びジデオキシアデノシン(ddA)等であ。AZTは臨床的に効果があるとされ、市販されているが薬剤耐性や副作用の問題が指摘されている。またddI及びddAは臨床レベルで試験が行われている。そこで本発明の目的は、抗ウイルス剤として有用な新規な化合物を提供すること、及びこれらの新規な化合物を有効成分として新規な抗ウイルス剤を提供することにある。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン化合物に関する。

【0005】さらに本発明は、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含み、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であるか、又は残りの-X-の1つが-N-(CH)<sub>n</sub>Phth基(但し、nは2、3又は4である)であり、その残りが-NH-である環状ポリアミン基を2つ含み、該2つの環状ポリアミン基が、該環状ポリアミン基中の前記-N=と結合した環外の炭素数2、3又は4のアルキレン鎖を介して連結されているビス環状ポリアミン化合物に関する。

【0006】また、本発明は、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Aと炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の2つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Bとを含み、2つの環状ポリアミン基Aと1つの環状ポリアミン基Bとが、各環状ポリアミン基Aの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミン基Bの=N-とそれぞれ結合して連結されているトリス環状ポリアミン化合物に関する。

【0007】加えて、本発明は、1つの単環又はビス環状ポリアミンアンモニウム基と2つの単環又はビス環状ポリアミン基とからなり、かつ合計3~6コの環からな

るマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物であつて、(1) 単環式環状ポリアミンアンモニウム基Cは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含み、かつ前記-X-の1つが4級アンモニウム(=N<sup>+</sup>)であり、残りが-NH-である基であり、

(2) ビス環状ポリアミンアンモニウム基ADは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含み、前記-X-の1つが4級アンモニウム(=N<sup>+</sup>)であり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-である環状ポリアミンアンモニウム基Dと、

炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Aとを含み、前記環状ポリアミンアンモニウム基Dと前記環状ポリアミン基Aとが、一端が前記環状ポリアミン基の=N-と

20 結合し、他端が前記環状ポリアミンアンモニウム基の=N-と結合している、炭素数が2、3又は4である2つの環外のアルキレン鎖を介して連結されている基であり、(3) 単環式環状ポリアミン基Aは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りが-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む基であり、(4) ビス環状ポリ

40 アミン基ABは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の2つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りの-X-が-NH-であり、環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミンBと、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが=N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Aとを含み、

前記環状ポリアミン基BとAとが、環状ポリアミン基Bの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミン基Aの=N-と結合して連結されている基であり、(5) 1つの環状ポリアミンアンモニウム基C又はADと2つの環状ポリアミン基A又はABとが、環状ポリアミン基の残りの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミンアンモニウム基の4級アンモニウム(=N<sup>+</sup>)と結合して連結されている。

マルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物に関する。

【0008】さらに、本発明は、前記の化合物及びそれらの医薬上許容される塩とからなる群から選ばれる少な

5

くとも1種の化合物を有効成分として含有する抗ウイルス剤、特に抗エイズウィルス剤に関する。

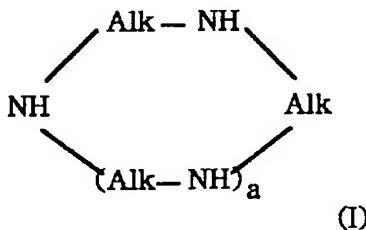
【0009】以下本発明について説明する。尚、本明細中、Bnはベンジル基、Msはメジル基( $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ )、Tsはトシリル基( $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ )、Phthはフタロイル基をそれぞれ示す。

【0010】単環式環状ポリアミン化合物

本発明の単環式環状ポリアミン化合物は、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基—X—とを交互に連結してなり、前記—X—が—NH—であり、かつ前記アルキレン鎖を3～20コ含む環状ポリアミン化合物である。一つの化合物には、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖のいずれか一種のみが含まれるか、または炭素数2のアルキレン鎖、炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖の2種以上が含まれていても良い。また、2種以上のアルキレン鎖が含まれる場合、アルキレン鎖の並び方は、規則的であっても、不規則的であっても良い。また、1つの化合物中のアルキレン鎖の数は、3～20コであるが、より一般的には、5～15コである。尚、本発明の単環式環状ポリアミン化合物は下記の一般式(I)で表すことができる。式中Alkはアルキレン鎖を表し、aは1～18の整数である。

【0011】

【化1】



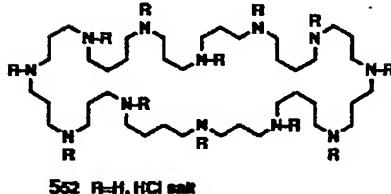
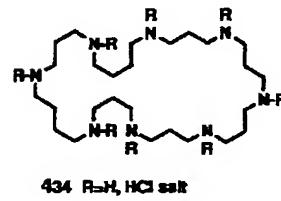
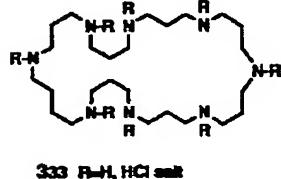
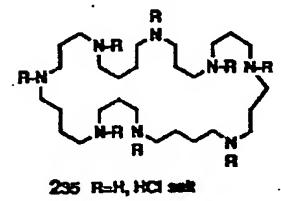
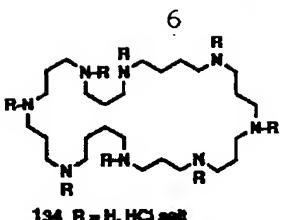
10

20

30

40

50



【0012】本発明の単環式環状ポリアミン化合物の例

[134、235、333、434、532]を、下記に示す。

尚、化合物番号の後の添字(数字)は、環を構成する炭素及び窒素原子の数の合計である。

【0013】

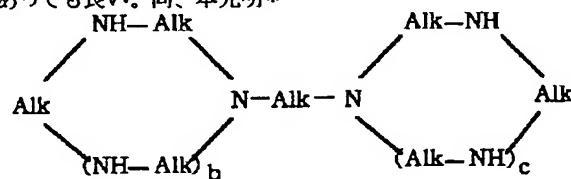
【化2】

【0014】ビス環状ポリアミン化合物

本発明のビス環状ポリアミン化合物は、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基—X—とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3～20コ含み、前記—X—の1つが—N=であり、残りの—X—が—NH—であるか、又は残りの—X—の1つが—N—(CH)nPhth基(但し、nは2、3又は4である)であり、その残りが—NH—である環状ポリアミン基を2つ含み、該2つの環状ポリアミン基が、該環状ポリアミン基中の前記—N=と結合した環外の炭素数2、3又は4のアルキレン鎖を介して連結されている化合物である。ビス環状ポリアミン化合物の環状ポリアミン基は独立に、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖のいずれか一種のみが含まれるか、または炭素数2のアルキレン鎖、炭素数3のアルキレン鎖及び炭素数4のアルキレン鎖の2種以上が含まれていても良い。また、2種以上のアルキレン

鎖が含まれる場合、アルキレン鎖の並び方は、規則的であっても、不規則的であっても良い。また、1つの環状ポリアミン基中のアルキレン鎖の数は、3~20コであるが、より一般的には、5~15コである。

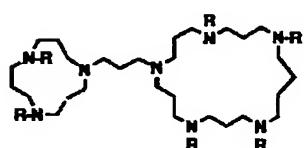
【0015】さらに、2つの環状ポリアミン基は、同一でも異なっていても良い。また、2つの環状ポリアミン基を連結するアルキレン鎖は、エチレン鎖、プロピレン鎖及びブチレン鎖のいずれであっても良い。尚、本発明\*



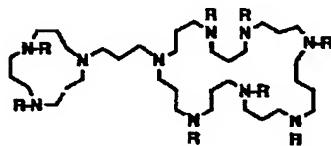
(II)



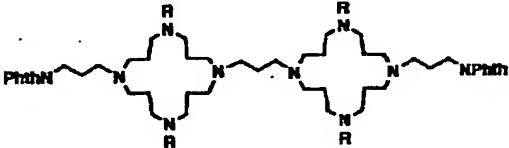
612 R=H, HBr salt



71221 R=H, HBr salt



81229 R=H, HBr salt



916P R=H, HBr salt

【0019】

【化5】

\*のビス環状ポリアミン化合物は下記一般式 (I I ) で表すことができる。式中 Alk はアルキレン鎖を表し、b 及び c は 1~18 の整数である。さらに、各ポリアミン環について =NH のいずれか 1 つが、=N-(CH)<sub>n</sub> NPhth 基であることもできる。

【0016】

【化3】

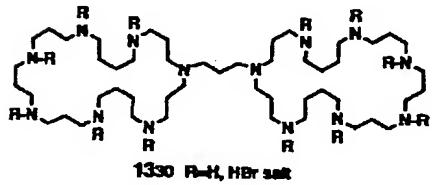
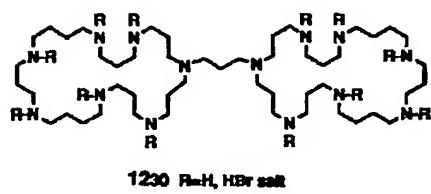
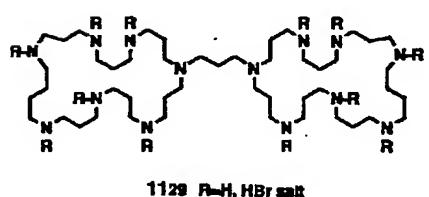
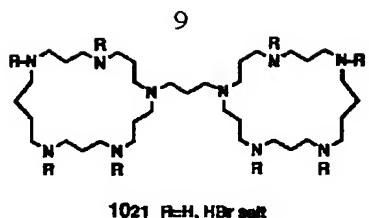
【0017】本発明のビス環状ポリアミン化合物の例 [612, 71221, 81229, 916P, 1021, 1129, 1230, 1330] を下記に示す。尚、化合物番号の後の添字(数字)は、1つの環を構成する炭素及び窒素原子の数の合計であり、同一の環状ポリアミン基 2 つからなる化合物の場合は、一方のみ(2桁)記載し、異なる 2 つの環状ポリアミン基からなる化合物の場合には、各環の数(4桁)を標記した。また、P は -(CH)<sub>n</sub> NPhth 基を有することを意味する。

【0018】

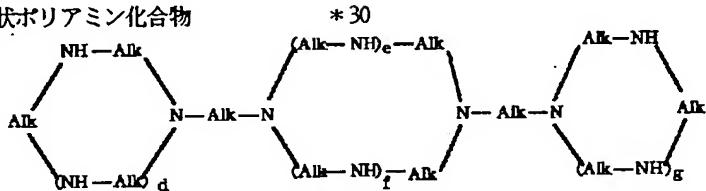
【化4】

【0019】

【化5】



【0020】トリス環状ポリアミン化合物



(III)

【0022】本発明のトリス環状ポリアミン化合物の例

[211216T, 221226T, 232126T, 243026T]

を下記に示す。尚、化合物番号の後の添字(数字)は、

1つの環を構成する炭素及び窒素原子の数の合計であ

り、前2桁は、環状ポリアミン基Aについての数であ

り、後2桁は、環状ポリアミン基Bについての数を標記

した。また、Tは同種の環状ポリアミン基Aを2つ用い

たことを意味する。

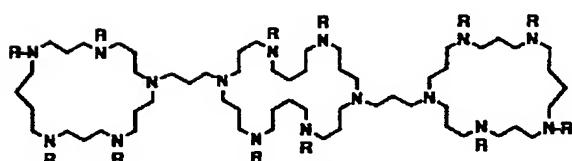
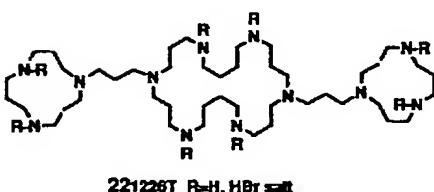
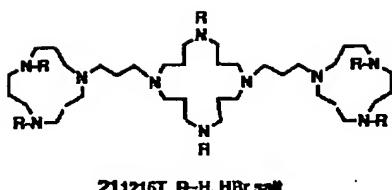
【0023】

【化7】

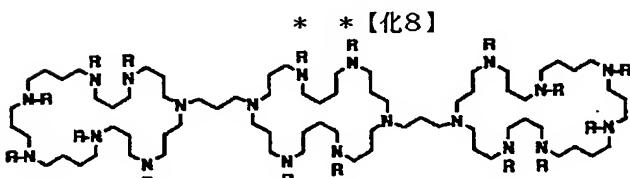
\*本発明のトリス環状ポリアミン化合物は、2つの環状ポリアミン基Aの間に1つの環状ポリアミン基Bを配置したものである。環状ポリアミン基Aは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む。環状ポリアミン基Bは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の2つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む。環状ポリアミン基A及びBには、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖のいずれか一種のみが含まれるか、または炭素数2のアルキレン鎖、炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖の2種以上が含まれていても良い。また、2種以上のアルキレン鎖が含まれる場合、アルキレン鎖の並び方は、規則的であっても、不規則的であっても良い。また、1つの環状ポリアミン基中のアルキレン鎖の数は、3~20コであるが、より一般的には、5~15コである。さらに、3つの環状ポリアミン基は、同一でも異なっていても良い。また、環状ポリアミン基A,Bを連結するアルキレン鎖は、エチレン鎖、プロピレン鎖及びブチレン鎖のいずれであっても良い。尚、本発明のトリス環状ポリアミン化合物は下記一般式(I II)で表すことができる。式中A1kはアルキレン鎖を表し、d、及びgは1~18の整数であり、e及びfは合計が1~18の整数である。

【0021】

【化6】



【0024】



【0025】マルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物

本発明のマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物は、1つの単環又はビス環状ポリアミンアンモニウム基(C又はAD)と2つの単環又はビス環状ポリアミン基(A又はAB)とからなり、かつ合計3~6コの環からなるマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物である。即ち、環の組み合わせとしては、例えばA-C-A、A-AD-A、AB-C-AB、AB-AD-A、B、A-ABD-AB、A-ABBD-Aがある。

(1) 単環式環状ポリアミンアンモニウム基C

単環式環状ポリアミンアンモニウム基Cは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含み、かつ前記-X-の1つが4級アンモニウム( $=N^+$ )であり、残りが-NH-である基である。炭素数2、3又は4のアルキレン鎖のいずれか一方のみがまれるか、または炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖

※の両方が含まれていても良い。また、炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖の両方が含まれる場合、炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖の並び方は、規則的であっても、不規則的であっても良い。また、1つの環中のアルキレン鎖の数は、3~20コであるが、より一般的には、5~15コである。

【0026】(2) ビス環状ポリアミンアンモニウム基

40 AD

ビス環状ポリアミンアンモニウム基ADは、環状ポリアミンアンモニウム基Dと環状ポリアミン基Aとが、炭素数が2、3又は4である2つの環外のアルキレン鎖を介して連結されている基である。環状ポリアミンアンモニウム基Dは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含み、前記-X-の1つが4級アンモニウム( $=N^+$ )であり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-である。炭素数2、3又は4のアルキレン鎖のいずれか一種のみが含まれるか、

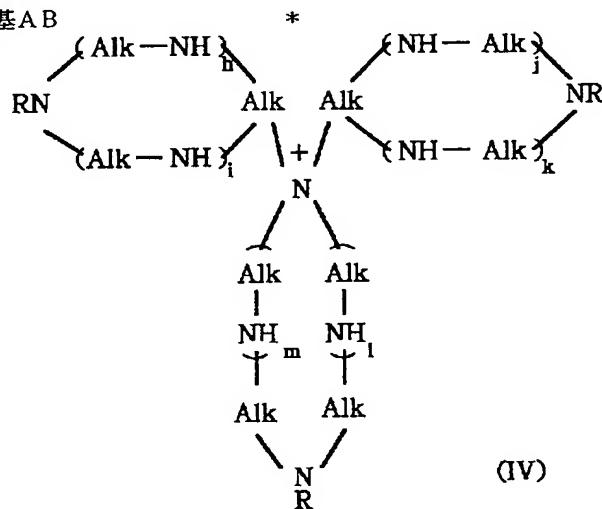
## 13

または炭素数2のアルキレン鎖、炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖の2種以上が含まれていても良い。また、2種以上のアルキレン鎖のが含まれる場合、アルキレン鎖の並び方は、規則的であっても、不規則的であっても良い。また、1つの環中のアルキレン鎖の数は、3～20コであるが、より一般的には、5～15コである。環状ポリアミン基Aは、前記で説明の通りである。環状ポリアミンアンモニウム基Dと環状ポリアミン基Aとは、それぞれの基の=N一同士が炭素数が2、3又は4である2つの環外のアルキレン鎖を介して連結されて、ビス環状ポリアミンアンモニウム基ADを形成している。連結に用いるアルキレン鎖は、エチレン鎖、プロピレン鎖及びブチレン鎖のいずれであっても良い。

## 【0027】(3) 単環式環状ポリアミン基A

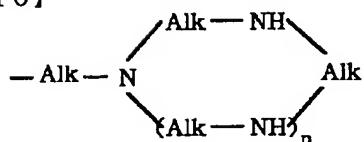
単環式環状ポリアミン基Aは、前記で説明した通りである。

## (4) ビス環状ポリアミン基AB



## 【0029】

## 【化10】



【0030】本発明のマルチキス環状ポリアミン化合物の例〔1412A、1521A、1629A、1730A、1830A、191224A、201214A〕を下記に示す。尚、化合物番号の後の添字(数字)は、1つの環を構成する炭素及び窒素原子の数の合計であり、2桁の場合は、A-C-Aからなる環状ポリアミン化合物である。4桁の場合には、A-AD-A又はAB-AD-ABのタイプの環状ポリアミン化合物についての数を標記し、2種類ある環の一方の環の炭素と窒素原子の数の合計を前2桁で※50

## 14

\*ビス環状ポリアミン基ABは、環状ポリアミンBと環状ポリアミン基Aとを連結したものである。環状ポリアミンBは、-X-の2つが=N-アルキレンである以外は、環状ポリアミンAと同様の基である。

(5) 1つの環状ポリアミンアンモニウム基C又はADと2つの環状ポリアミン基A又はABとが、環状ポリアミン基A又はABの残りの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミンアンモニウム基C又はADの4級アンモニウム(=N<sup>+</sup>)と結合して連結されている。

10 尚、本発明のマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物は下記一般式(IV)で表すことができる。式中A1kはアルキレン鎖を表し、Rは水素原子又は式(V)で表される環状ポリアミン基Aであり、hとiとの合計、jとkとの合計、lとmとの合計はそれぞれ1～18の整数であり、nは1～18の整数である。

## 【0028】

## 【化9】

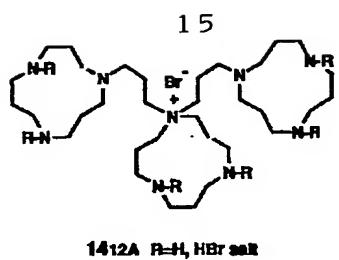
※示し、他方の環の炭素と窒素原子の数の合計を後2桁で示した。また、Aはアンモニウム化合物であることを意味する。

## 【0031】

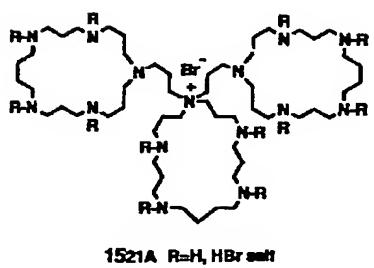
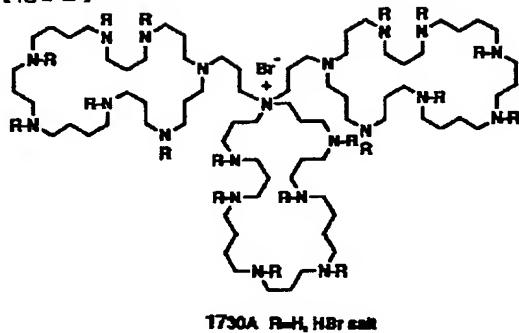
## 【化11】

(9)

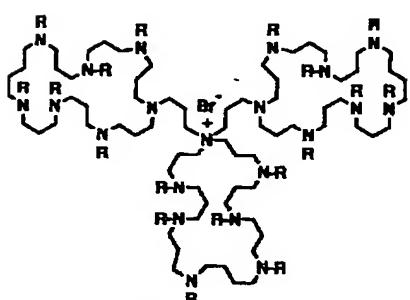
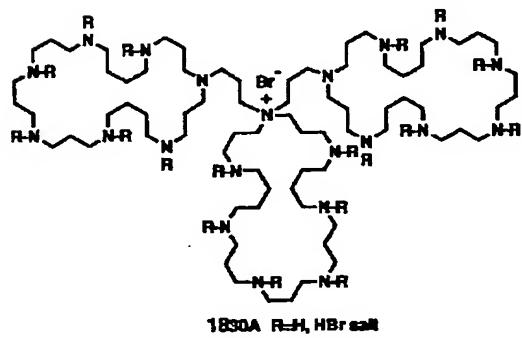
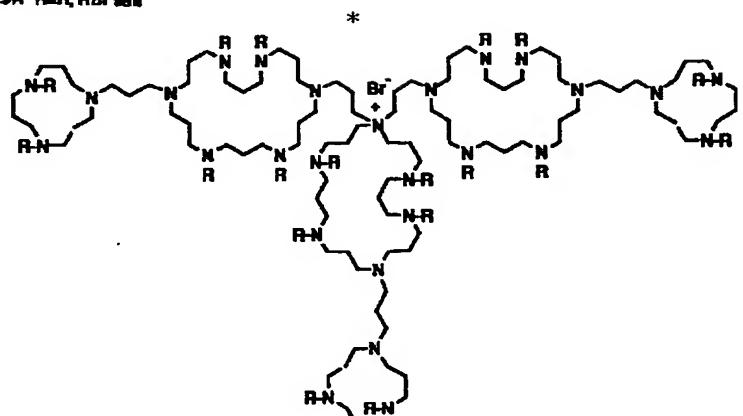
特開平8-27129



1.6

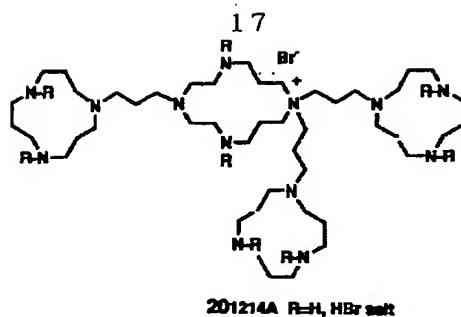
\*【0032】  
【化12】

10

【0033】  
【化13】

【0034】

【化14】



【0035】本発明の化合物は、いずれも新規の化合物 10 である。

単環式環状ポリアミン化合物の製造方法

本発明の単環式環状ポリアミン化合物は、特開平2-1 17653号に記載の方法により得られるトシリ基を保護基として有するポリアミン誘導体から脱保護することにより得られる。トシリ基で保護された環状ポリアミン誘導体のアミン基をアミンの臭素酸塩または塩酸塩は、公知の手法(M.W. Hosseini and J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, 69, 587(1986))を修飾して単離することができる。

【0036】ビス及びトリス環状ポリアミン化合物並びにマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物の製造方法

本発明のビス及びトリス環状ポリアミン化合物並びにマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物は、スキーム1～10に示す合成経路に従って中間体であるトシリ基で保護された環状ポリアミン誘導体を合成し、さらに得られた環状ポリアミン誘導体のアミン基をアミンの臭素酸塩または塩酸塩として得ることができる。

【0037】本発明の抗ウイルス剤は、前記化合物及びそれらの医薬上許容される塩とからなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物を有効成分として含有するものである。医薬上許容される塩とは、無機酸塩及び有機酸塩のいずれでもよい。無機酸塩としては、塩酸塩、臭素酸塩を例示でき、有機酸塩としては、酢酸塩、クエン酸塩等を例示できる。但し、これらに限定されるものではない。本発明の抗ウイルス剤は、前記有効成分として前記化合物を、例えば10μg～100mg含み、これを1日1～5回に分けて、経口又は皮下、血管内等に投与することができる。尚、有効成分の含有量は、用いる化合物により適宜変更できる。又投与形態も化合物の種類等を考慮して適宜決定できる。

【0038】

【実施例】以下本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。

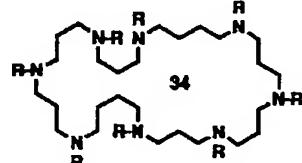
参考例1

トシリ基を保護基として有するポリアミン誘導体である単環式大環状ポリアミン(62)、(63)、(64)、(65)は、特開平2-117653号に記載の方法により得た。さらに、化合物(66)は、Synth. Co

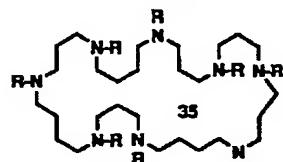
mun., 19, 1009-1014(1989)に記載の方法により得た。

【0039】

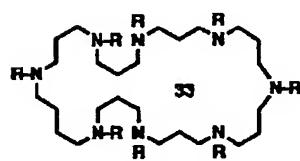
【化15】



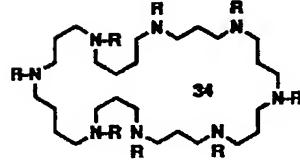
62 R = Ts



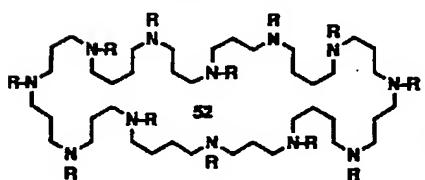
63 R = Ts



64 R = Ts



65 R = Ts



66 R = Ts



30

40

40

【0040】参考例2

スキーム1～10及びスキームAに記載の方法により、中間原料となる各化合物を合成した。スキームAに、本発明のポリアミン化合物及びポリアミンアンモニウム化合物を構築するのに必要な中間原料である単環式ポリアミンの合成ルートを示す。即ち、スキームAは、スキーム3及び4の内容を具体的に表したものであり、直鎖状のポリアミンの組合せと得られる環状ポリアミンについて示している。尚、四角の枠内の数字は、生成する環状ポリアミンの環のサイズを示す。スキームAでは、例えば、化合物(3)と化合物(14b)とから、環のサイズが21の化合物(18)が得られることを示す。また、例えば、化合物(10)と化合物(15a)とから、環のサイズが30の化合物(21)が得られること

50

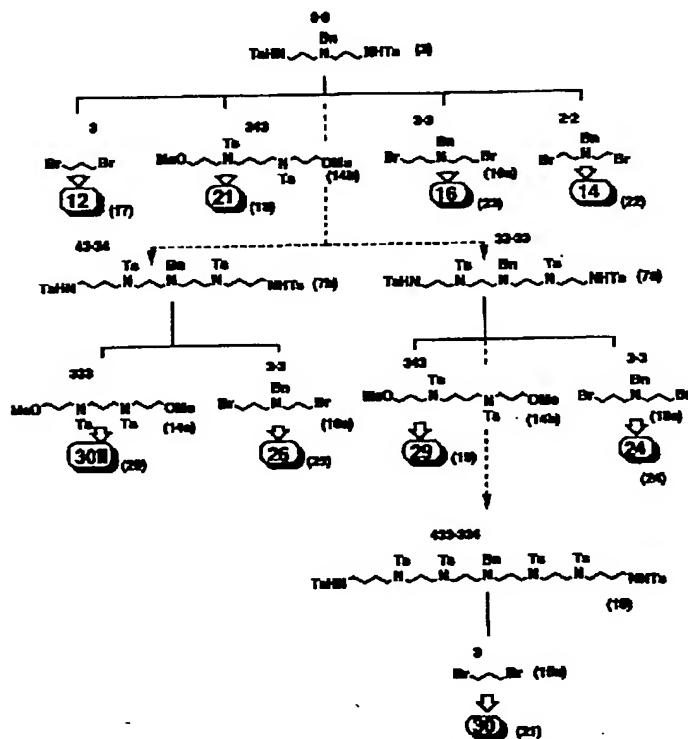
を示す。

【0041】

\*【化16】

\*

## N-ベンジルおよびN,N'-ジベンジル大環状ポリアミン化合物の合成ルートの要約

【0042】スキーム1: N-ベンジル- $\alpha$ 、 $\omega$ -ジトシリアミド類の合成

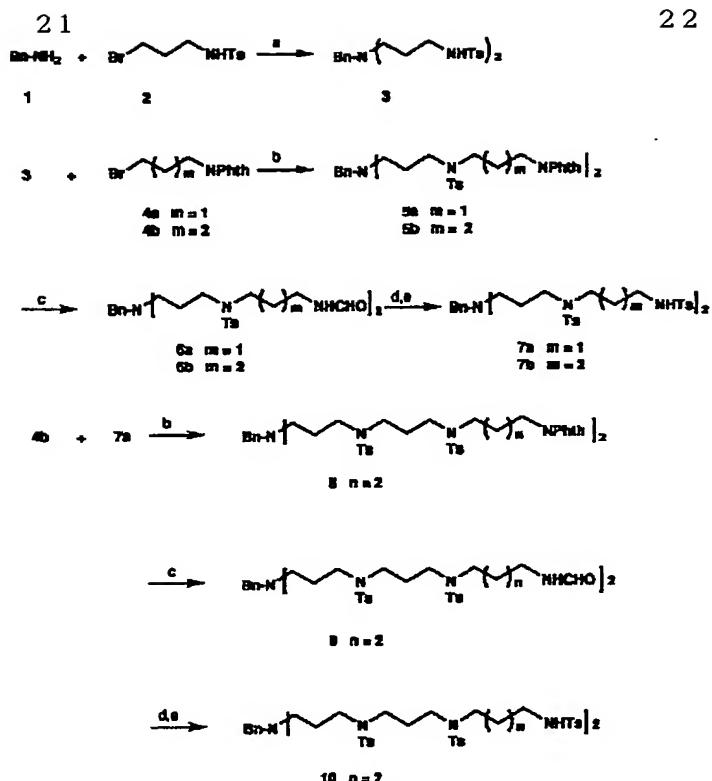
スキーム1に記載の方法により、スキームAに示す環状ポリアミン化合物の合成の原料である化合物(3)、(7a)、(7b)、(10)を合成した。スキームに示すように、化合物(1)と(2)とをNaHCO<sub>3</sub>の存在下、CH<sub>3</sub>CN中で70°C4日間反応させることで、化合物(3)が得られた(工程a)。化合物(3)と化合物(4a)又は(4b)とをK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在下、DMF中室温で4日間反応させることで、化合物(5a)又は(5b)が得られた(工程b)。化合物(5a)又は(5b)は、N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>OとDMF中※

※75°Cで2日間反応させることで、化合物(6a)又は(6b)が得られた(工程c)。化合物(6a)又は

(6b)はCHCl<sub>3</sub>中65°Cで2M·HClと5時間30分反応させ(工程d)、さらにビリジン、NEt<sub>3</sub>の存在下、TSClと室温で一晩反応することで、化合物(7a)又は(7b)が得られた(工程e)。また、化合物(1)と(2)の代わりに、化合物(4b)と(7a)を用いて工程bからeを行うことで、化合物(10)が得られた。尚、原料化合物は全て公知の化合物である。

【0043】

【化17】



Bn = benzyl, Ts = p-toluenesulfonyl, Phth = Phthaloyl

a NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 70°C, 24h; b K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, r.t., 4d; c NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, DMF, 75°C, 2d  
d 2M-HCl, CHCl<sub>3</sub>, 65°C, 5h; e TsCl, pyridine, NEt<sub>3</sub>, r.t., overnight

【0044】スキーム2：環状化に必要な構築材料の合成

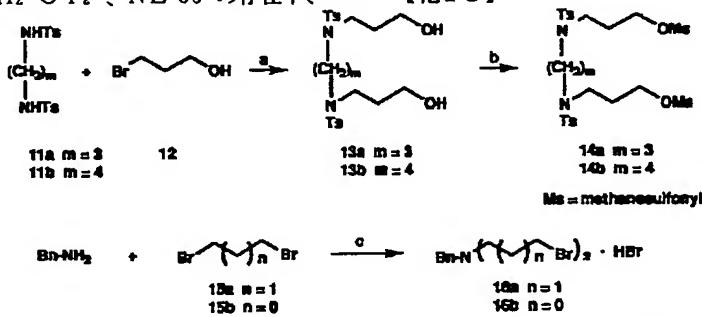
化合物(14a、b)、(16a、b)をスキーム2に示す方法により合成した。化合物(11a)又は(11b)と化合物(12)とをK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在下、DMF中室温で4日間反応させることで、化合物(13a)又は(13b)が得られた(工程a)。化合物(13a)又は(13b)は、CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>、NEt<sub>3</sub>の存在下、

\* Msc1と室温で2時間反応することで、化合物(14a)又は(14b)が得られた(工程b)。化合物(14a)又は(14b)は、NaHCO<sub>3</sub>の存在下、CH

3CN中でBn-NH<sub>2</sub>と70°C24時間反応させることで、化合物(16a)又は(16b)が得られた(工程c)。

【0045】

【化18】



a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, r.t., 4d; b MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, r.t., 2h; c NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 70°C, 24h

【0046】スキーム3：N-モノベンジル環状体の合成

スキーム3に示す方法により、スキーム1と2で得た化合物を環状化し、N-モノベンジル環状体(17)～

※(21)を合成した。化合物(14a)、(14b)又は(15a)は、化合物(3)、(7a)、(7b)又

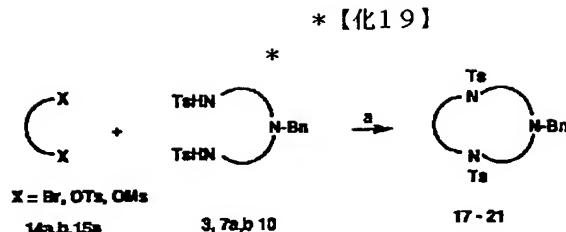
は(10)とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在下、DMF中室温で4日間反応させることで、化合物(17)～(21)が得ら

(13)

23

れた。

【0047】



24

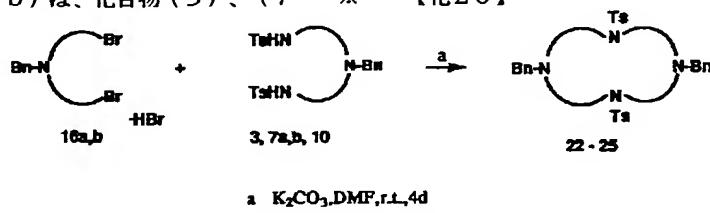
a.  $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{DMF}, \text{r.t.}, 4\text{d}$ 

【0048】スキーム4: N、N' -ジベンジル環状体 10※a)、(7b)又は(10)と $\text{K}_2\text{CO}_3$ の存在下、DMF中室温で4日間反応させることで、化合物(22)～(25)が得られた。

スキーム4に示す方法及び条件により、N、N' -ジベンジル環状体(22)～(25)を合成した。化合物(16a)又は(16b)は、化合物(3)、(7)※(16a)又は(16b)は、化合物(3)、(7)※

【0049】

【化20】

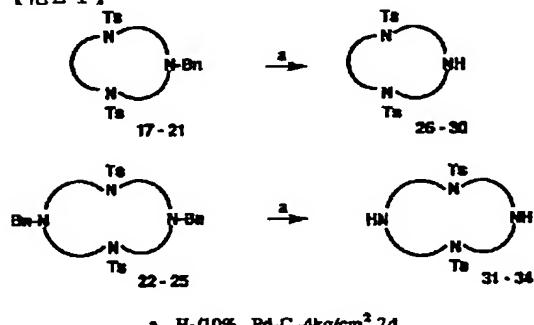
a.  $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{DMF}, \text{r.t.}, 4\text{d}$ 

【0050】スキーム5:還元的脱ベンジル化

スキーム5に示す方法により、還元的に( $\text{H}_2 / 10\%$ 、Pd-C、4kg/cm<sup>2</sup>、2日間)脱ベンジル化して、N-ベンジル体(17)～(21)から化合物(26)～(30)を得た。また、N-ベンジル体(22)～(25)から化合物(31)～(34)を得た。

【0051】

【化21】

a.  $\text{H}_2/10\% \text{ Pd-C}, 4\text{kg/cm}^2, 2\text{d}$ 

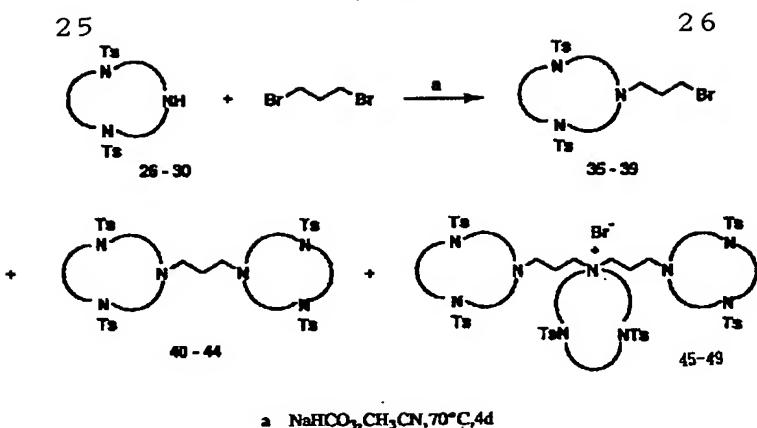
★【0052】単環式ポリアミン誘導体、化合物(26)

～(30)及び化合物(31)～(34)を積層化し、ビス(ビス)環状体、トリス(トリス)環状アンモニウム塩、トリス(トリス)環状体、4環式(テトラキス)環状アンモニウム塩、6環式(ヘキサキス)環状アンモニウム塩などを得る方法をスキーム6～10に示した。スキーム6: 1、3-ジプロモプロパンと環状モノアミンとの反応

スキーム6に示す方法により、化合物(26)～(30)を大過剰の1、3-ジプロモプロパンと、 $\text{NaHC}$  $\text{O}_3$ の存在下、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中で70℃4日間反応することで、N-(3-プロモプロピル)環状ポリアミン(35)～(39)、対称的ビス環状体(40)～(44)、および対称的トリス環状アンモニウム塩(45)～(49)を混合物として得た。得られた混合物は、シリカゲルクロマトグラフィ法により、各化合物を単離精製した。

【0053】

★ 【化22】

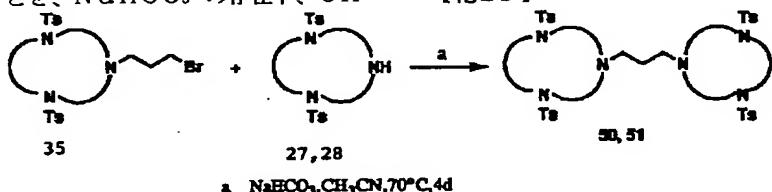


【0054】スキーム7：非対称的ビス環状体の合成  
非対称的ビス環状体(50)、(51)は、N-(3-プロモプロピル)環状ポリアミン(35)と、化合物(27)、(28)とを、 $\text{NaHCO}_3$ の存在下、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中で70°C4日間反応させることにより、スキーム7に従って合成した。

\*3  $\text{CN}$ 中で70°C4日間反応させることにより、スキーム7に従って合成した。

## 【0055】

## 【化23】

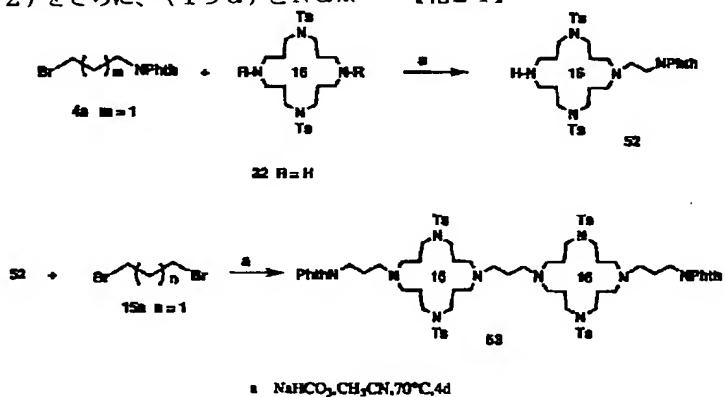


【0056】スキーム8：修飾ビス環状体の合成  
スキーム8に示す方法により、N-置換ビス環状体(53)は、(4a)と(32)を1:1で $\text{NaHCO}_3$ の存在下、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中で70°C4日間反応させることにより生じた化合物(52)をさらに、(15a)と $\text{NaHCO}_3$ の存在下、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中で70°C4日間反応させることにより、N-置換ビス環状体(53)を得た。

\* $\text{HCO}_3$ の存在下、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中で70°C4日間反応させ、生成物をシリカゲルクロマトグラフィ法により単離精製して得た。

## 【0057】

## 【化24】



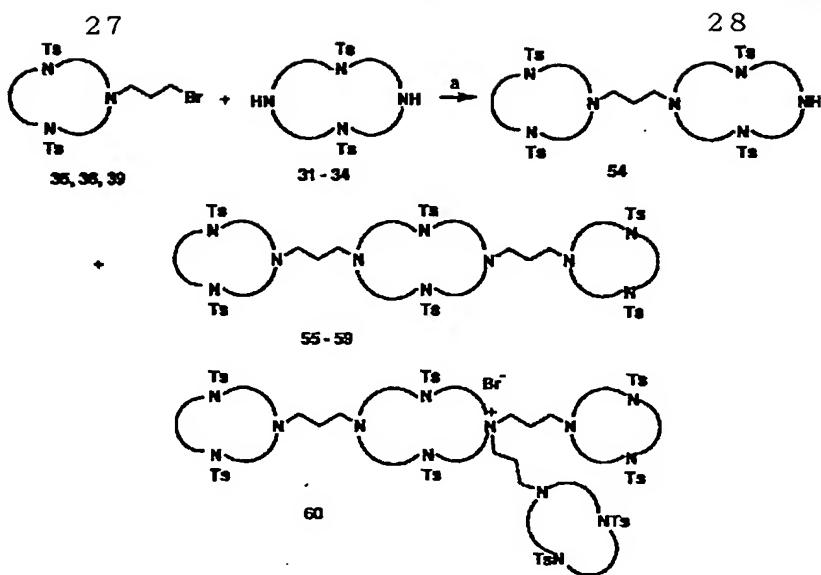
【0058】スキーム9：環状ジアミンと3-ブロモプロピル大環状化合物との反応  
環状ジアミン(31)～(34)をN-(3-ブロモプロピル)環状体(35)、(36)又は(39)と、モル比を変えて $\text{NaHCO}_3$ の存在下、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中で70°C4日間反応させることにより、環状ポリアミン化合物を高次に積層化した。即ち、(35)と(33)を1:1に反応させて、ビス環状モノミアン(54)を收★

40★率良く得た。また(35)、(36)、(39)をそれぞれ、(31)、(32)、(34)と2:1のモル比で反応させて、トリス環状体(55)～(59)及びテトラキス環状アンモニウム塩(60)の混合物が生成した。得られた混合物は、シリカゲルクロマトグラフィ法により、各化合物を単離精製して、各生成物を得た。

## 【0059】

## 【化25】

(15)



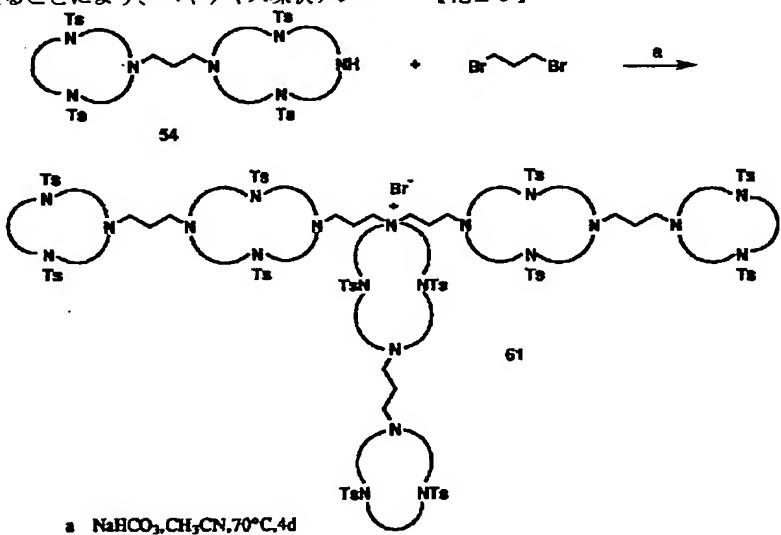
【0060】スキーム10: 1、3-ジブロプロパンと  
ビス環状モノアミンとの反応

ビス環状モノミアン (54) を大過剰の 1、3-ジブロ  
モプロパンと  $\text{NaHCO}_3$  の存在下、 $\text{CH}_3\text{CN}$  中で 7  
0°C 4日間反応させることにより、ヘキサキス環状アン\*

\* モニウム塩 (61) が高収率で生成した。さらに、シリ  
カゲルクロマトグラフィ法により、単離精製することで  
目的生成物を得た。

【0061】

【化26】

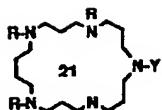
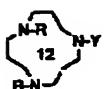


【0062】上記スキームに記載の方法により得られる 40  
化合物の構造式を以下に示す。

【0063】

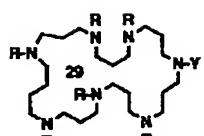
【化27】

29

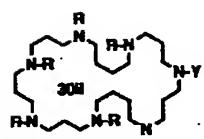


17 R = Ts Y = Bn  
28 R = Ts Y = H  
25 R = Ts Y =  $C_6H_5Br$

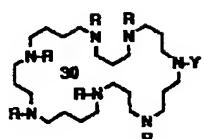
18 R = Ts Y = Bn  
27 R = Ts Y = H  
36 R = Ts Y =  $C_6H_5Br$



19 R = Ts Y = Bn  
28 R = Ts Y = H  
37 R = Ts Y =  $C_6H_5Br$

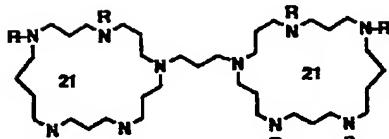


20 R = Ts Y = Bn  
29 R = Ts Y = H  
38 R = Ts Y =  $C_6H_5Br$



21 R = Ts Y = Bn  
30 R = Ts Y = H  
39 R = Ts Y =  $C_6H_5Br$

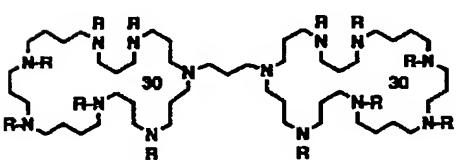
10



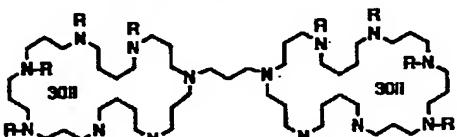
41 R = Ts



42 R = Ts new



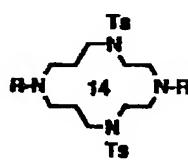
43 R = Ts



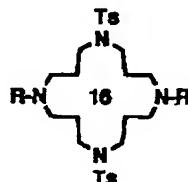
44 R = Ts

【0064】

【化28】

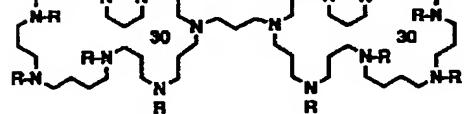


22 R = Bn  
31 R = H

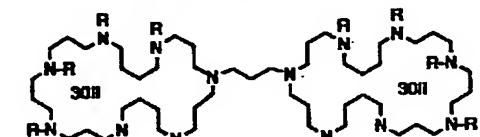


23 R = Bn  
32 R = H

20



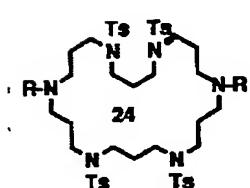
43 R = Ts



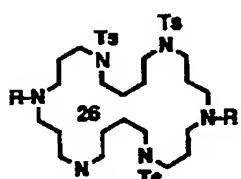
44 R = Ts

【0066】

【化30】



24 R = Bn  
33 R = H

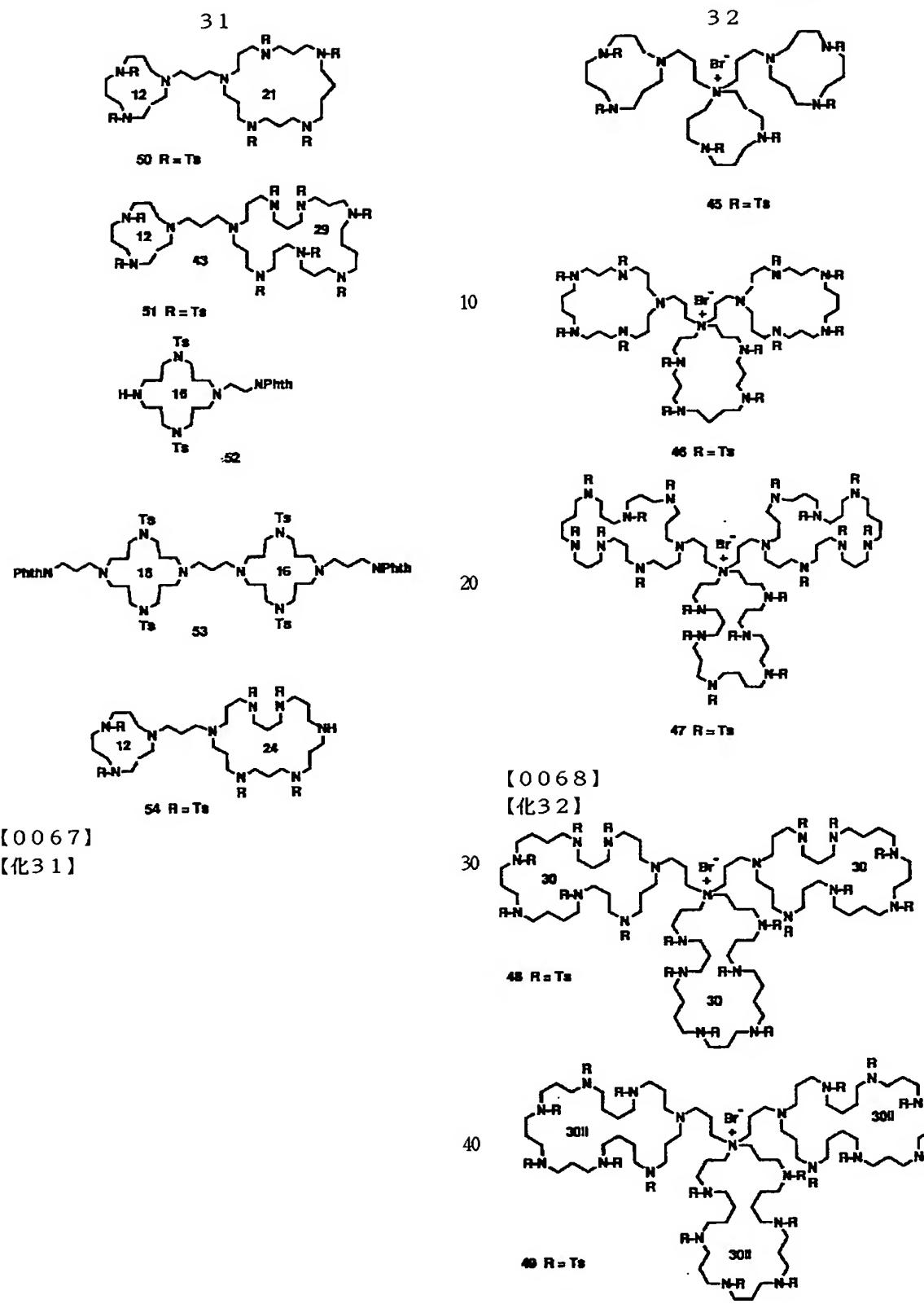


25 R = Bn  
34 R = H

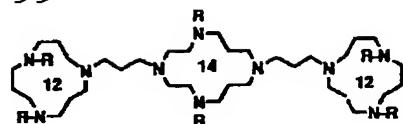
40

【0065】

【化29】

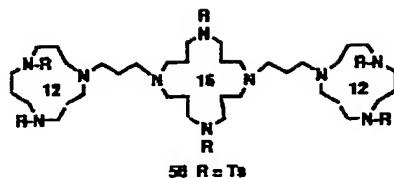


33

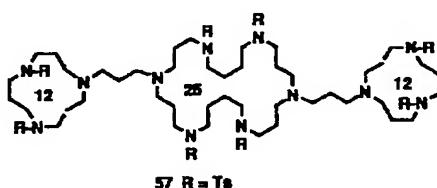


34

53 R = Ts



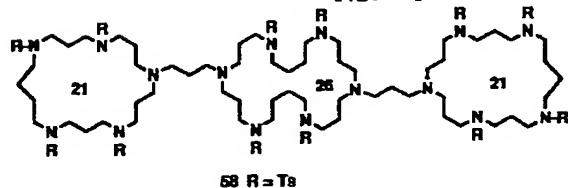
53 R = Ts



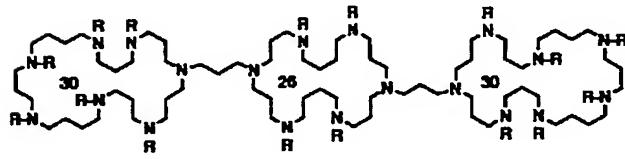
57 R = Ts

【0070】

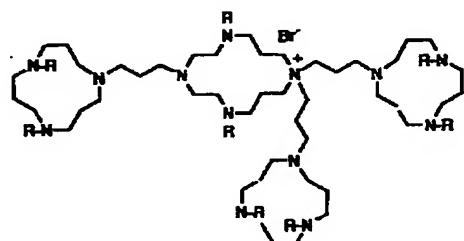
\* \* 【化34】



58 R = Ts



59 R = Ts



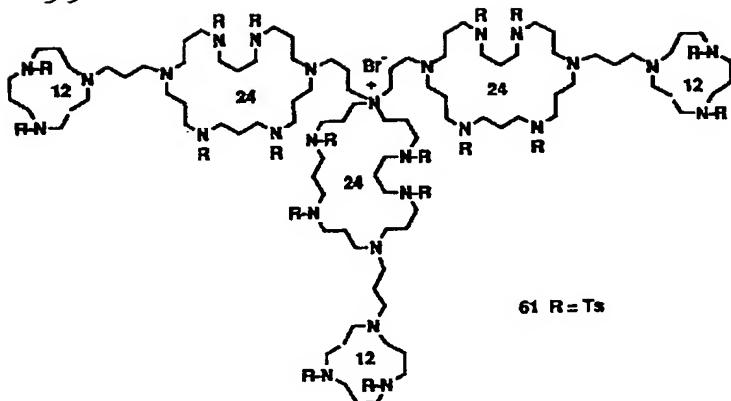
60 R = Ts

【0071】

※40※【化35】

35

36



【0072】さらに、化合物(36)、(37)、(39)、(42)、(43)、(44)、(47)、(48)、(55)、(56)、(57)、(58)、(59)、(60)の14種の化合物については、質量分析法( TOF、ESI、FAB、milli-MS)により、構造確認した。結果を表1～8に示す。表1～3は\*

\* ESI-MSのスペクトルデータ(直接法、5%AcO H-AcCN溶液又はCHCl<sub>3</sub>中)(JMS-SX1 02A:イオン化電圧4.0kV、20秒サイクルスキャン、流速2.0μm/分)である。

## 【0073】

【表1】

化合物	分子組成	計算値 M <sup>+</sup> (theor. I)	実測値 (height)	帰属
(36) Ts21-Br	C <sub>47</sub> H <sub>66</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub> S <sub>4</sub> Br 915/42/80 (1037.2/957.2(-Br))	959.4 (14) 958.4 (36) 957.4 (58) 956.4 (100)	2430.2 (5) 1995.2 (12) 1393.0 (8) 956.3 (100)	1393+1037 956+1039 M <sup>+</sup> -Br
(37) Ts29-Br	C <sub>67</sub> H <sub>92</sub> O <sub>12</sub> N <sub>7</sub> S <sub>6</sub> Br 1337/42/80 (1459.8/1379(-Br))	1382.5 (15) 1381.5 (33) 1380.5 (64) 1379.5 (84) 1378.5 (100)	1378.5 (100)	1378.5 (100)
(39) Ts30-Br	C <sub>68</sub> H <sub>94</sub> O <sub>12</sub> N <sub>7</sub> S <sub>6</sub> Br 1351/42/80 (1473.8/1393(-Br))	1396.5 (16) 1395.5 (34) 1394.5 (65) 1393.5 (85) 1392.5 (100)	2867.0 (7) 1392.4 (100) 1167.3 (6)	M <sup>+</sup> -Br
(42) Ts29-29	C <sub>131</sub> H <sub>178</sub> O <sub>24</sub> N <sub>14</sub> S <sub>12</sub> 1337/42/1337 (2717/1379)	see TOF-MS	2717.6 (100) 2507.1 (7) 2048.2 (9) 1378.5 (36) 1368.4 (12)	M+H M-29ring
(43) Ts30-30	C <sub>133</sub> H <sub>183</sub> O <sub>24</sub> N <sub>14</sub> S <sub>12</sub> 1351/42/1351 (2745/1393)	see TOF-MS	2745.9 (100) 2518.6 (26) 2078.9 (7) 1393.6 (16) 1380.0 (27) 1356.9 (7)	M+H M-30ring

【0074】

※※【表2】

37

38

化合物	分子組成	計算値 ■ (theor. M)	実測値 (m/z)	帰属
(44) Ts30-30II	C <sub>133</sub> H <sub>183</sub> O <sub>24</sub> N <sub>14</sub> S <sub>12</sub> (1351/42/1351 (2745/1393)	see TOF-MS	2745.0 (100) 1373.2 ( 13)	M+H M+H <sup>1/2</sup>
(47) Ts29Br+29Br	C <sub>198</sub> H <sub>270</sub> O <sub>36</sub> N <sub>21</sub> S <sub>18</sub> Br (1337/42)=2/1337/80 (1337/42/1337=2716) (1379/1337/42=2758) (2716+79(Br)=2795) FW=4177.412	see TOF-MS	5035.2 ( 2) 4098.9 ( 1) 2852.7 ( 12) 2838.7 ( 20) 2794.9 ( 47) 2758.0 ( 18) 2718.5 ( 8) 2546.3 ( 5) 1378.8 (100) 42/29ring 1373.9 ( 11)	M-Br M-29ring M-42/29ring M-29ring-Br
(48) Ts3030+30Br	C <sub>201</sub> H <sub>279</sub> O <sub>36</sub> N <sub>21</sub> S <sub>18</sub> Br (1351/42)=2/1351/80 (1351/42/1351=2744) (1399/1351/42=2786) (2744+79(Br)=2823) FW=4219.49	see TOF-MS	4354.3 ( 3) 3455.8 ( 3) 2867.0 ( 34) 2847.7 ( 11) 2822.4 ( 42) 2787.1 ( 33) 2760.3 ( 13) 2600.2 ( 10) 2562.7 ( 11) 1393.0 (100) 42/30ring 1167.5 ( 5)	M-30ring M-42/30ring M-30ring-Br
(55) Ts12-14-12	C <sub>75</sub> H <sub>111</sub> O <sub>12</sub> N <sub>10</sub> S <sub>6</sub> 478/42/507 (478/42/506/42=1070) (478/42/506=1028) (520, 42/506/42=590) FW=1548.116	see TOF-MS	2616.1 ( 31) 2125.8 ( 10) 1547.8 (100) 1508.9 ( 13) 1097.3 ( 12)	M+(M-12ring) M+12ring M+H

【0075】

\* \* 【表3】

39

40

化合物	分子組成	計算値 M <sup>+</sup> (theor. %)	実測値 (rel. %)	帰属
(56) Ta12-14-123123r	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>12</sub> N <sub>10</sub> S <sub>6</sub> 478/42/506/42/478 (478/42/506/42=1070) (478/42/506=1028) (520, 42/506/42=590) FW=	see TOF-MS	3383.3 ( 7) 2097.0 ( 15) 2068.4 ( 59) 1547.8 (100) 1196.8 ( 11) 1182.1 ( 11) 1104.3 ( 33) 1099.3 ( 47) 1073.2 ( 60) 1028.3 ( 47) 521.0 ( 20) 492.0 ( 10)	M-Br M-Br-42/12ring
(56) Ta12-16-12	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> O <sub>12</sub> N <sub>10</sub> S <sub>6</sub> 478/42/534/42/478 (478/42/534/42=1098) (478/42/534=1056) (520, 42/534/42=615) FW=1576.168	see TOF-MS	3778.0 3223.1 2766.3 2152.0 1909.4 1275.6 ( 18) 1097.0 ( 23) 576 ( 94) 520.1 (100)	M-12ring 42/16ring 42/12ring
(57) Ta12-26-12	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>16</sub> N <sub>12</sub> S <sub>8</sub> 478/42/984/42/478 (478/42/984/42=1346) (478/42/984=1504) (320, 42/984/42=1068) FW=2024.776	see TOF-MS	2546.5 ( 7) 2103.5 ( 4) 2026.3 ( 3) 1546.9 (100) 1504.9 ( 6) 1077.2 ( 15) 520.1 ( 5) 492.0 ( 3)	M+ M-12ring M-42/12ring 42/12ring 14/12ring
(58) Ta31-26-21	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>16</sub> N <sub>16</sub> S <sub>12</sub> 915/42/984/42/915 (915/42/984/42=1983) (915/42/984=1941) (957, 42/984/42=1046) FW=2899.94	see TOF-MS	2420.4 ( 6) 1963.5 (100) 1949.1 ( 14) 1504 ( 3) 1068 ( 3)	M-21ring 42/26ring/42
(59) Ta30-26-30	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> O <sub>22</sub> N <sub>20</sub> S <sub>16</sub> 1351/42/984/42/1351 (1351/42/984/42=2419) (1351/42/984=2377) (1993, 42/984/42=1068) FW=3773.104	see TOF-MS	2786.7 ( 10) 2420.1 (100) 2195.4 ( 8)	M-30ring

【0076】表4～7はTOF-MSのスペクトルデータ 30\*ンゾイックアシド (DHB) である。

タ(直接法、CHCl<sub>3</sub>中) (JMS-LDI 170) 【0077】

0:イオン化電圧30kV、マトリックス:ジヒドロベキサノン 【表4】

41

42

化合物	分子組成	計算値 M <sup>+</sup> (theor. %)	実測値 (height)	帰属
(36) Ts21-Br	C <sub>47</sub> H <sub>66</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub> S <sub>4</sub> Br	959.4 (14)	1994.7(28)	957+1037
	915/42/80	958.4 (36)	1394.4(12)	
	(1037.2/957.2(-Br))	957.4 (58)	1168.8(5)	
	FW=1037.218	956.4 (100)	1159.5(5)	
			1038.1(4)	M+H
			1013.8(10)	
(37) Ts29-Br	C <sub>67</sub> H <sub>92</sub> O <sub>12</sub> N <sub>7</sub> S <sub>6</sub> Br	1382.5 (13)		
	1337/42/80	1381.5 (33)		
(39) Ts30-Br	(1439.8/1379(-Br))	1380.5 (64)		
		1379.5 (84)		
		1378.5 (100)	1379.4(40)	M+H-Br
(42) Ts29-29	C <sub>98</sub> H <sub>94</sub> O <sub>12</sub> N <sub>7</sub> S <sub>6</sub> Br	1396.5 (16)		
	1351/42/80	1395.5 (34)		
	(1473.8/1393(-Br))	1394.5 (65)		
		1393.5 (85)		
		1392.5 (100)	1393.1(53)	M+H-Br
(43) Ts30-30	C <sub>133</sub> H <sub>182</sub> O <sub>24</sub> N <sub>14</sub> S <sub>12</sub>	2720.0 (22)	4099.3(7)	M+42/29ring
	1337/42/1337	2719.0 (40)	3154.3(12)	
	(2717/1379)	2718.0 (63)	2776.5(71)	
		2717.0 (87)	2717.2(192)	M+H
		2716.0 (100)	2564.2(26)	
		2715.0 (86)	1368.7(18)	28/29ring?

【0078】

\* \* 【表5】

化合物	分子組成	計算値 M <sup>+</sup> (theor. %)	実測値 (height)	帰属
(44) Ts30-30II	C <sub>133</sub> H <sub>183</sub> O <sub>24</sub> N <sub>14</sub> S <sub>12</sub>	2750.0 (23)	4137.6(2)	M+42/30IIring
	1351/42/1351	2749.0 (40)	2766.0(24)	
	(2745/1393)	2748.0 (64)	2745.1(36)	M+H
		2747.0 (88)	2588.4(4)	
		2746.0 (100)	2520.6(2)	
		2745.0 (85)	1393.1(2)	42/30IIring
(47) Ts29-29+29Br	C <sub>198</sub> H <sub>270</sub> O <sub>36</sub> N <sub>21</sub> S <sub>18</sub> Br	4100.5(40)	4098.2(8)	M-Br
	(1337/42)*2/1337/80	4099.5(60)	2839.8(20)	
	(1337/42/1337=2716)	4098.5(82)	2795.9(31)	M-42/29ring
	(1379/1337/42=2758)	4097.5(98)	2759.9(18)	M-Br-29ring
	(2716+79(Br)=2793)	4096.5(100)	1874.5(4)	
	FW=4177.412	4095.5(84)	1815.7(9)	
			1537.8(6)	
			1492.6(9)	
			1439.0(7)	
			1380.3(72)	42/29ring
(48) Ts3030+30Br	C <sub>201</sub> H <sub>276</sub> O <sub>36</sub> N <sub>21</sub> S <sub>18</sub> Br	4142.5(41)	4141.1(9)	M-Br
	(1351/42)*2/1351/80	4141.5(62)	3916.7(5)	1351+2564
	(1351/42/1351=2744)	4140.5(83)	2867.7(18)	M-30ring
	(1393/1351/42=2786)	4139.5(98)	2823.8(30)	M-42/30ring
	(2744+79(Br)=2823)	4138.5(100)	2788.4(26)	M-30ring-Br
	FW=4219.49	4137.5(84)	2631.0(10)	
			2600.2(11)	
			2564.2(10)	
			1394.2(84)	42/30ring

【0079】

\* \* 【表6】

43

44

化合物	分子組成	計算値 $M^+$ (theor. M)	実測値 (height)	帰属
(55) Ts12-14-12	$C_{76}H_{111}O_{12}N_{10}S_6$ 478/42/506/42/478 (478/42/506/42-1070) (478/42/506=1028) (520, 42/506/42-590) FW=1548.116	1551.7(20) 1550.7(41) 1549.7(74) 1548.7(95) 1547.7(100) 1586.8(52) 1571.9(133) 1549.6(171) 1416.5(16) 1395.0(51)	3167.7(7) 2618.3(25) 2464.5(7) 2122.8(11) 2098.6(12) 1549.6(171) 1416.5(16) 1395.0(51)	$M+(M-12ring)$ $M+12ring$ $M+H$
(60) Ts12-14-12-12Br	need composition & (478/42/506/42-1070) (478/42/506=1028) (520, 42/506/42-590) (478/42/506/42-1548) Pw=2148	2619.0(2) 2069.6(15) 1915.7(2) 1626.0(9) 1549.8(22) 1395.3(4) 1102.0(19) 1077.3(26) 1029.4(4)	2619.0(2) 2069.6(15) 1915.7(2) 1626.0(9) 1549.8(22) 1395.3(4) 1102.0(19) 1077.3(26) 1029.4(4)	$M+12ring$ $M-Br$ $M-42/12ring$ $M-Br-42/12ring$ 478/42/506
(56) Ts12-16-12	$C_{78}H_{115}O_{12}N_{10}S_6$ 478/42/534/42/478 (478/42/534/42-1098) (478/42/534=1056) (520, 42/534/42-618) FW=1576.168	1579.7(21) 1578.7(42) 1577.7(76) 1576.7(97) 1575.7(100) 1275.6(13)	2275.7(5) 2254.4(5) 1874.5(5) 1695.9(5) 1301.3(14) 1097.2(41) 771.6(14) 699.8(34) 578.0(74) 520.7(186)	$M-12ring$ $M-12ring$ $M-16ring$ $M-12ring$

【0080】

\* \* 【表7】

化合物	分子組成	計算値 $M^+$ (theor. M)	実測値 (int. M)	帰属
(57) Ts12-16-12	$C_{100}H_{145}O_{16}N_{12}S_8$ 478/42/984/42/478 (478/42/984/42-1546) (478/42/984=1504) (520, 42/984/42-1068) FW=2026.776	2029.9(37) 2028.9(64) 2027.9(93) 2026.9(100) 2025.9(80)	2576.0(10) 2549.4(14) 2104.5(10) 1548.8(135) 1394.3(17) 1104.7(21) 1077.7(49) 1041.5(10)	$M+42/12ring?$ $M-12ring$ $M-12ring-Ts$
(58) Ts21-26-21	$C_{142}H_{201}O_{24}N_{16}S_{12}$ 915/42/984/42/915 (915/42/984/42-1983) (915/42/984=1941) (937, 42/984/42-1068) FW=2899.94	2903.2(44) 2902.2(58) 2901.2(99) 2900.2(100) 2899.2(83)	3860.3(7) 3705.2(2) 3014.7(5) 2979.7(8) 2944.7(4) 2902.0(3) 2826.5(3) 2422.0(5) 2387.4(3) 1985.8(127) 1951.3(24) 1831.8(21) 1105.4(11) 1071.1(4)	$M+42/21ring$ $M-21ring$ $M-42/21ring$ $M-21ring-Ts$ $M-21ring$
(59) Ts30-26-30	$C_{184}H_{257}O_{32}N_{20}S_{16}$ 1351/42/984/42/1351 (1351/42/984/42-2419) (1351/42/984=2377) (1393, 42/984/42-1068) FW=3773.104	2824.0(8) 2789.0(8) 2462.0(13) 2421.9(66) 2267.2(10) 2196.9(8) 1395.6(5) 1368.6(5) 1105.5(6)	2*42/30ring 2*42/30ring $M-30ring$ $M-30ring-Ts$ $M-21ring$ $M-21ring$ $M-21ring$ $M-21ring$	

【0081】表8はミリマスの測定結果及びFAB

※である。

(+) -MSの最高ピーク (JMS-HX110:マト

【0082】

リックス: m-ニトロベンジルアルコール (NBA) ) ※

【表8】

45

46

化合物	分子組成 (帰属)	実測(m/z)	誤差(PPM)	FAB- 最高値、帰属			
(36) Ts21-Br	C <sub>47</sub> H <sub>67</sub> O <sub>8</sub> N <sub>7</sub> S <sub>4</sub> <sup>29</sup> Br <sup>35</sup> (M+H)	1038.3035	+2.0	1038.13(13), M+H 1036.13(10)			
(37) Ts29-Br	C <sub>67</sub> H <sub>93</sub> O <sub>12</sub> N <sub>7</sub> S <sub>6</sub> Br <sup>35</sup> (M+H)	1458.4342	-4.3	1460.34(20), M+H 1436.44(14)			
(39) Ts30-Br	C <sub>66</sub> <sup>13</sup> C <sub>2</sub> H <sub>95</sub> O <sub>12</sub> N <sub>7</sub> S <sub>6</sub> <sup>29</sup> Br <sup>35</sup> (M+H)	1474.4509	-10.4	1474.43(22), M+H C <sub>68</sub> H <sub>95</sub> O <sub>12</sub> N <sub>7</sub> S <sub>6</sub> <sup>29</sup> Br <sup>35</sup> (M+H)	1472.4542	-0.4	1472.54(15)
(53) TsP-16-16-P	C <sub>77</sub> H <sub>103</sub> O <sub>12</sub> N <sub>10</sub> S <sub>4</sub> (M+H)	1478.6730	+9.0	1478.5(85, NBA)			
(42) Ts29-29	C <sub>129</sub> <sup>13</sup> C <sub>2</sub> H <sub>179</sub> O <sub>24</sub> N <sub>14</sub> S <sub>12</sub> (M+H)	2717.9934	+0.2	2717.44(34), M+H			
(43) Ts30-30	C <sub>131</sub> <sup>13</sup> C <sub>2</sub> H <sub>183</sub> O <sub>24</sub> N <sub>14</sub> S <sub>12</sub> (M+H)	2746.0227	-1.8	2745.74(55), M+H			
(44) Ts30-30II	C <sub>131</sub> <sup>13</sup> C <sub>2</sub> H <sub>183</sub> O <sub>24</sub> N <sub>14</sub> S <sub>12</sub> (M+H)	2746.0154	-9.2	2745.62(70), M+H			
(47) Ts2929+29Br	C <sub>134</sub> H <sub>184</sub> O <sub>24</sub> N <sub>14</sub> S <sub>12</sub> (M-Br-29ring)	2757.0249	-0.8	4097(1), M+H-Br			
(48) Ts3030+30Br	C <sub>136</sub> H <sub>188</sub> O <sub>24</sub> N <sub>14</sub> S <sub>12</sub> (M-Br-30ring)	2785.0557	-1.3	4140(5), M+H-Br			
(55) Ts12-14-12	C <sub>50</sub> H <sub>74</sub> O <sub>8</sub> N <sub>7</sub> S <sub>4</sub> (M+H-42/12ring) C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> O <sub>12</sub> N <sub>10</sub> S <sub>6</sub> (M+H)	1028.4547	+6.5				
(60) Ts12-14-12+29	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> O <sub>12</sub> N <sub>10</sub> S <sub>6</sub> (M+H-Br-42/12ring)	1547.6744	+3.7	2067.8(8), MH-Br?			
(56) Ts12-16-12	C <sub>35</sub> H <sub>62</sub> O <sub>8</sub> N <sub>7</sub> S <sub>4</sub> (M+H-12ring)	1096.5109	+0.1	1097.5(100)MH-12ring			
(57) Ts12-26-12	C <sub>99</sub> <sup>13</sup> CH <sub>145</sub> O <sub>16</sub> N <sub>12</sub> S <sub>8</sub> (M+H)	2026.8694	-0.7	2026(4), M+H			
(58) Ts21-26-21	C <sub>98</sub> H <sub>140</sub> O <sub>16</sub> N <sub>11</sub> S <sub>8</sub> (M-21ring)	1982.8287	+4.2	1983.61(45), M-21ring			
(59) Ts30-26-30	C <sub>119</sub> H <sub>168</sub> O <sub>20</sub> N <sub>13</sub> S <sub>10</sub> (M-30ring)	2418.9763	+2.7	3773(1), M+H			

【0083】さらに、化合物(36)、(37)、(38) \*【0085】

9)、(41)、(42)、(43)、(44)、(45) 30 【化37】

7)、(48)、(49)、(55)、(56)、(57)

7)、(58)、(59)、(60)の16種のFAB

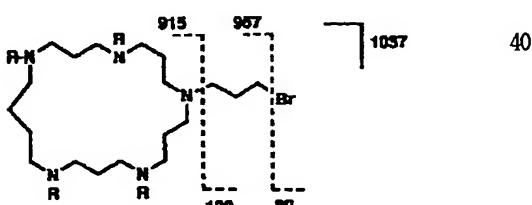
-MSのフラグメンテーションを以下に示す。

【0084】

【化36】

(36) R = Ts FAB-MS fragmentation

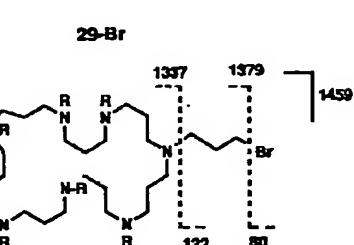
21-Br



m/z double charged

 1038 (14) MH<sup>+</sup>  
 956 (50) M+1-Br  
 800 (220) 956-Ts  
 460 (20)  
 307 (100)  
 289 (60)

(37) R = Ts FAB-MS fragmentation



m/z		double charged
1450 (20)	MH <sup>+</sup>	
1378 (100)	MH-Br	689.5
1222 (20)	1378-Ts	611
1058 (16)		534

【0086】

【化38】

(25)

特開平8-27129

47

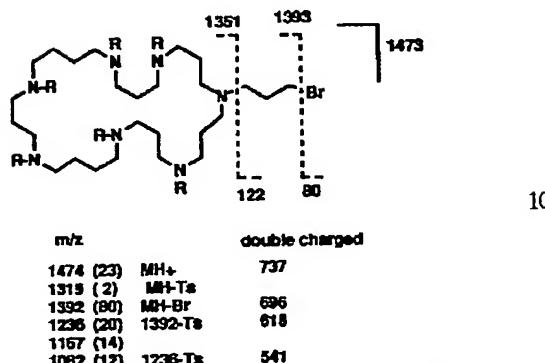
(39) R = Ts FAB-MS fragmentation

48

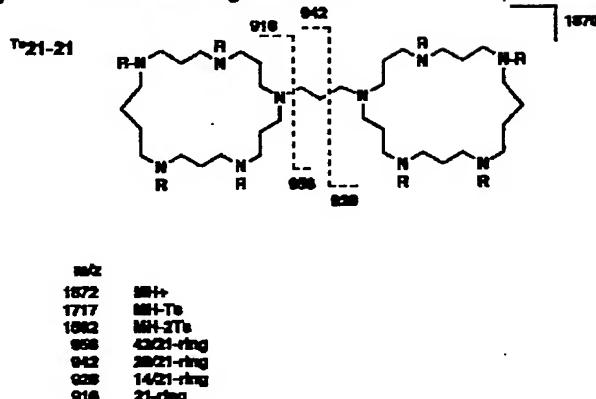
\* [0087]

[化39]

30-Br



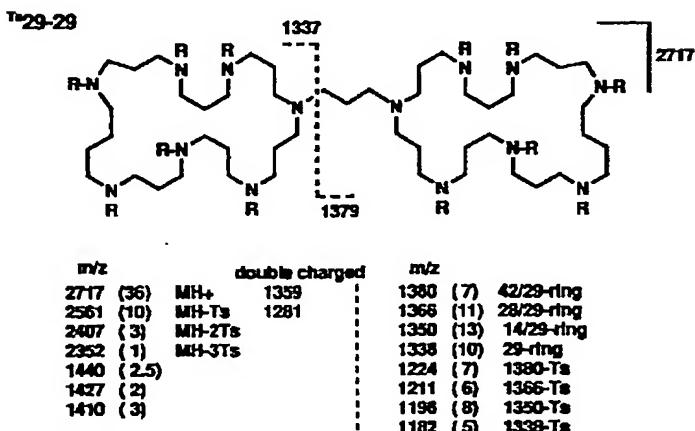
(41) R = Ts FAB-MS fragmentation



[0088]

※※[化40]

(42) R = Ts FAB-MS fragmentation



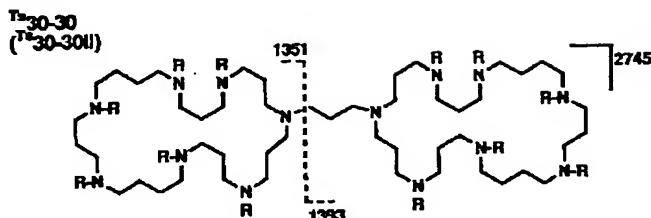
[0089]

★★[化41]

49

50

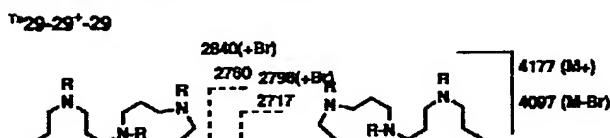
(43)  $R = Ts$  FAB-MS fragmentation  
 (44)  $R = Ts$  has the same fragment pattern)



$m/z$	double charged	$m/z$
2746 (55)	$MH^+$	1373
2590 (14)	$MH-Ts$	1295
2335 (4)	$MH-2Ts$	
2365 (4)		1236 (15) 1396-Ts
1396 (20)	$MH-30-ring$	1214 (10) 1383-Ts
1384 (20)	$MH-14/30-ring$	1210 (12) 1315-Ts
1366 (20)	$MH-28/30-ring$	1196 (11) 1302-Ts
1352 (16)	$MH-42/30-ring$	613 (16)
		460 (90)

[0090]

\* \* 【化42】

(47)  $R = Ts$  FAB-MS fragmentation

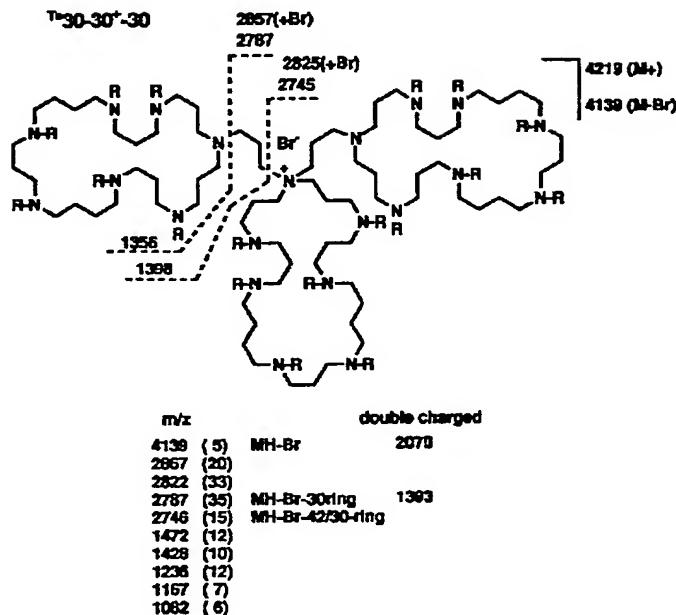
$m/z$	double charged	$m/z$
4037 (1)	$MH-Br$	2048.5
3942 (1)	$MH-Br-Ts$	2543 (4)
3787 (0.2)	$MH-Br-2Ts$	2484 (3) 2794-2Ts
2639 (8)	$MH-29-ring$	1815 (15)
2794 (15)	$MH-42/29-ring$	1818 (18)
2758 (8)	$MH-Br-29-ring$	1502 (22)
2717 (9)	$MH-Br-42/29-ring$	1458 (3)
2680 (5)		1406 (4)
2640 (6)	2794-Ts	1414 (10)
2604 (4)	2750-Ts	1379 (100) 42/29-ring
2563 (4)	2717-Ts	1338 (50) 29-ring
		1222 (60) 1379-Ts
		1182 (20) 1338-Ts
		1068 (30) 1379-2Ts

[0091]

\* \* 【化43】

51

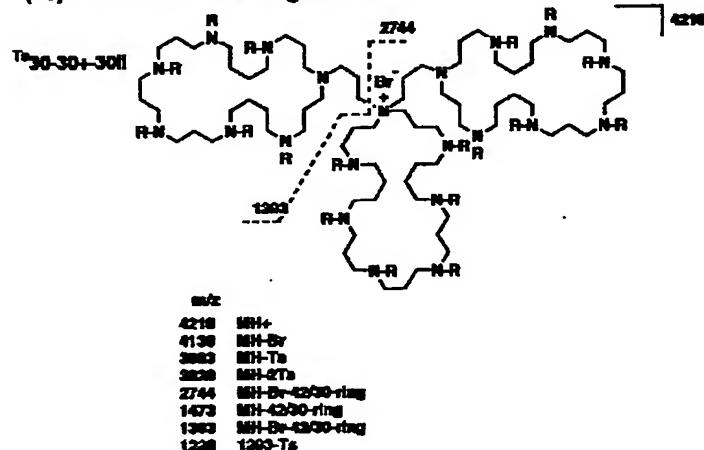
(48) R = Ts FAB-MS fragmentation



【0092】

\* \* 【化44】

(49) R = Ts FAB-MS fragmentation

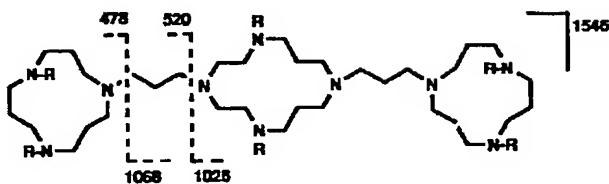


【0093】

\* \* 【化45】

53  
(55) R = Ts FAB-MS fragmentation

Ts<sub>12-14-12</sub>



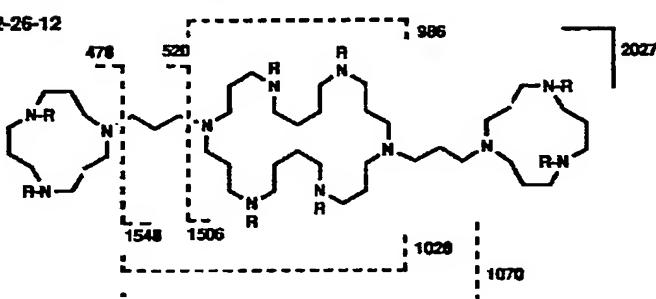
m/z	double charged
1548 (50) MH <sup>+</sup>	774
1393 (9) MH-Ts	696
1273 (3) MH-2Ts	m/z
1068 (7) MH-12-ring	912 (2) 1068-Ts
1055 (3) 1028 (6) MH-42/12-ring	872 (3) 1028-Ts
	613 (15)
	492 (45) 14/12-ring
	460 (78)

【0094】

\* \* 【化46】

(57) R = Ts FAB-MS fragmentation

Ts<sub>12-26-12</sub>

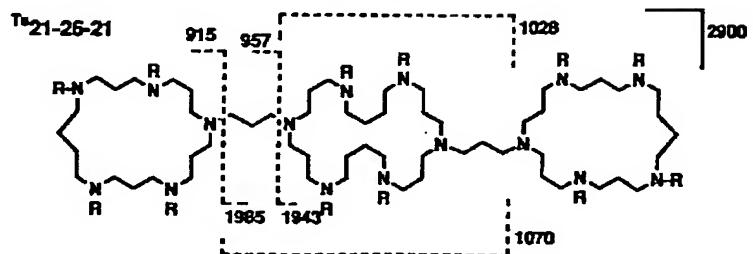


m/z	double charged	m/z	double charged
2027 (4) MH <sup>+</sup>	1013	1027 (15) 42/26-ring	
1872 (1) MH-Ts	825	999 (8)	
1715 (1) MH-2Ts		967 (50) 26-ring	494
1548 (57) MH-12-ring	774	919 (10)	
1506 (33) MH-42/12-ring	754	871 (7) 1027-Ts	
1390 (17) 1546-Ts	695	831 (13) 987-Ts	
1360 (8) 1506-Ts	675	632 (14)	
1226 (7) 1546-2Ts	618	613 (41)	
1103 (20)		596 (17)	
1075 (36)	538	520 (40) 42/12-ring	
1068 (11)		492 (50)	
		460 (100)	

【0095】

\* \* 【化47】

55  
 (58) R = Ts FAB-MS fragmentation

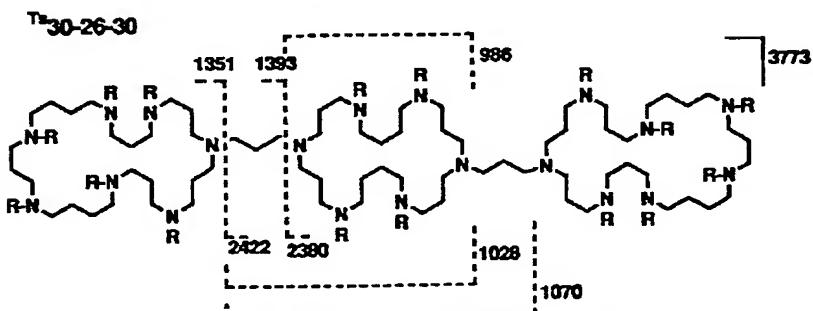


m/z	double charged		
2900 (1)	$MH^+$	1450	1027 (11)
2820 (0.4)		1410	956 (30)
2745 (0.4)	$MH-Ts$	1372	928 (20)
2422 (1.6)		1211	916 (12)
2385 (1.8)		1193	871 (6)
1949 (46)	$MH-21\text{-ring}$	992	800 (26)
1949 (10)		974	772 (10)
1828 (14)	1984-Ts	914	760 (8)
1673 (7)	1984-2Ts	836	646 (5)
1103 (18)		553	613 (7)
1070 (14)	$42/26\text{-ring}/42$		460 (40)

【0096】

\* \* 【化48】

## (59) R = Ts FAB-MS fragmentation



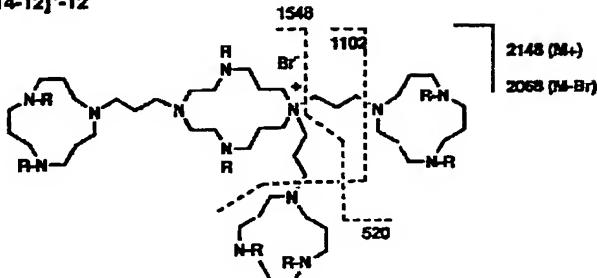
m/z	double charged		m/z	m/z
3774 (2)	$MH^+$	1887	2109 (27)	947 (20)
2868 (8)			2070 (5)	913 (20)
2846 (10)			2040 (11)	1057-Ts
2822 (14)	$MH-Ts$	1411	1953 (9)	871 (38)
2787 (18)			1392 (75)	1027-Ts
2632 (11)		1316	1364 (53)	
2572 (10)			1352 (44)	42/30-ring
2557 (11)			1237 (70)	30-ring
2499 (10)			1196 (25)	1392-Ts
2420 (80)	$MH-30\text{-ring}$	1210	1103 (85)	1352-Ts
2380 (17)	$MH-42/30\text{-ring}$	1190	1057 (33)	42/26-ring/42
2264 (55)	2420-Ts	1132	1054 (30)	
2225 (10)	2380-Ts		1027 (70)	42/26-ring
2195 (23)			986 (20)	26-ring

【0097】

\* \* 【化49】

(30)

特開平8-27129

57  
(60) R = Ts FAB-MS fragmentation<sup>77</sup>[12-14-12]<sup>12</sup>

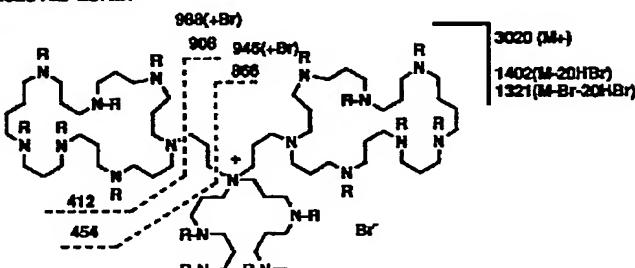
58

m/z	double charged	m/z	double charged
2067.8 (9.5)	MH-Br	1054	943 (15)
1912 (3.3)	MH-Br-Ts	956	918 (25)
1547.7 (34)	MH-Br-42/12-ring	774	872 (65)
1391.8 (12)	1548-Ts	698	789 (7)
1104 (60)	MH-Br-2*12-ring	552	765 (10)
1059 (65)	1104-15		1075-Ts
1075 (100)	1104-28		460
1068 (35)	1104-42		42/12-ring
1028 (100)	MH-Br-42/12-ring	515	492 (96)
999 (7)			480 (70)
948 (15)	1104-Ts	474	460 (35)

【0098】

\* \* 【化50】

1629A R = H FAB-MS fragmentation

<sup>16</sup>2929+29-20HBr

m/z	double charged	m/z	
1880 (0.5)	MH-Br-8HBr	940	967 (8) MH-29ring-20HBr
1900 (0.6)	MH-Br-9HBr	900	946 (3) 967-42
1720 (0.9)	MH-Br-10HBr	860	908 (3) 967-Br
1640 (0.9)	MH-Br-11HBr		866 (5) 946-Br
1560 (1)	MH-Br-12HBr		
1480 (1.9)	MH-Br-13HBr		
1397 (1.6)	MH-Br-14HBr		
1313 (2)	MH-Br-15HBr		
1232 (2)	MH-Br-16HBr		
1150 (2.9)	MH-Br-17HBr		
1069 (4)	MH-19HBr		

【0099】また各化合物の名称は以下のとおりである。

(36) : N<sup>1</sup> - (3-ブロモプロピル) - N<sup>5</sup> 、 N<sup>9</sup> 、 N<sup>14</sup> 、 N<sup>18</sup> - テトラトシリル - 1 、 5 、 9 、 14 、 18 - ペンタアザシクロヘネイコサン

(37) : N<sup>1</sup> - (3-ブロモプロピル) - N<sup>5</sup> 、 N<sup>9</sup> 、 N<sup>13</sup> 、 N<sup>18</sup> 、 N<sup>22</sup> 、 N<sup>26</sup> - ヘキサトシリル - 1 、 5 、 9 、 13 、 18 、 22 、 26 - ヘプタアザシクロノナコサン

(39) : N<sup>1</sup> - (3-ブロモプロピル) - N<sup>5</sup> 、 N<sup>9</sup> 、 N<sup>14</sup> 、 N<sup>18</sup> 、 N<sup>23</sup> 、 N<sup>27</sup> - ヘキサトシリル - 1 、

40※5、9、14、18、23、27 - ヘプタアザシクロトリアコンタン

(42) : 1、3-ビス (N<sup>5</sup> 、 N<sup>9</sup> 、 N<sup>13</sup> 、 N<sup>18</sup> 、 N<sup>22</sup> 、 N<sup>26</sup> - ヘキサトシリル - 1 、 5 、 9 、 13 、 18 、 22 、 26 - ヘプタアザシクロノナコサン) プロパン

(43) : 1、3-ビス (N<sup>5</sup> 、 N<sup>9</sup> 、 N<sup>14</sup> 、 N<sup>18</sup> 、 N<sup>23</sup> 、 N<sup>27</sup> - ヘキサトシリル - 1 、 5 、 9 、 14 、 18 、 23 、 27 - ヘプタアザシクロトリアコンチル) プロパン

(44) : 1、3-ビス (N<sup>5</sup> 、 N<sup>10</sup> 、 N<sup>14</sup> 、 N<sup>18</sup> 、 N<sup>22</sup> 、 N<sup>27</sup> - ヘキサトシリル - 1 、 5 、 10 、 14 、 18 、 22 、 27 - ヘプタアザシクロトリアコンチル) プロパン

ン

(47) : N<sup>1</sup>、N<sup>1</sup> -ビス[3-(N<sup>5</sup>、N<sup>9</sup>、N<sup>13</sup>、N<sup>18</sup>、N<sup>22</sup>、N<sup>26</sup>-ヘキサトシル-1、5、9、13、18、22、26-ヘアタザシクロノナコシル)プロビル]-N<sup>5</sup>、N<sup>9</sup>、N<sup>13</sup>、N<sup>18</sup>、N<sup>22</sup>、N<sup>26</sup>-ヘキサトシル-1、5、9、13、18、22、26-ヘアタザシクロノナコサンアンモニウム・プロミド

【00100】(48) : N<sup>1</sup>、N<sup>1</sup> -ビス[3-(N<sup>5</sup>、N<sup>9</sup>、N<sup>14</sup>、N<sup>18</sup>、N<sup>23</sup>、N<sup>27</sup>-ヘキサトシル-1、5、9、14、18、23、27-ヘアタザシクロトリアコンチル)プロビル]-N<sup>5</sup>、N<sup>9</sup>、N<sup>14</sup>、N<sup>18</sup>、N<sup>23</sup>、N<sup>27</sup>-ヘキサトシル-1、5、9、14、18、23、27-ヘアタザシクロトリアコンタンアンモニウム・プロミド

(52) : N<sup>9</sup> -[3-(N、N-フタロイルアミノ)プロビル]-N<sup>5</sup>、N<sup>13</sup>-ジトシル-1、5、9、14、18、23、27-ヘアタザシクロヘキサデカン

(53) : 1、3-ビス[3-(N<sup>9</sup> -[3-(N、N-フタロイルアミノ)プロビル]-N<sup>5</sup>、N<sup>13</sup>-ジトシル-1、5、9、13-テトラアザシクロヘキサデシル]プロパン

(55) : N<sup>1</sup>、N<sup>9</sup> -ビス[3-(N<sup>5</sup>、N<sup>9</sup> -ジトシル-1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロビル]-N<sup>4</sup>、N<sup>12</sup>-ジトシル-1、4、8、12-テトラアザシクロヘキサデカン

(56) : N<sup>1</sup>、N<sup>9</sup> -ビス[3-(N<sup>5</sup>、N<sup>9</sup> -ジトシル-1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロビル]-N<sup>5</sup>、N<sup>13</sup>-ジトシル-1、5、9、13-テトラアザシクロヘキサデカン

(57) : N<sup>1</sup>、N<sup>14</sup>-ビス[3-(N<sup>5</sup>、N<sup>9</sup> -ジトシル-1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロビル]-N<sup>5</sup>、N<sup>10</sup>、N<sup>18</sup>、N<sup>23</sup>-テトラトシル-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン

(58) : N<sup>1</sup>、N<sup>14</sup>-ビス[3-(N<sup>5</sup>、N<sup>9</sup>、N<sup>14</sup>、N<sup>18</sup>、N<sup>23</sup>-テトラトシル-1、5、9、14、18-ペンタアザシクロヘキサコサン)プロビル]-N<sup>5</sup>、N<sup>10</sup>、N<sup>18</sup>、N<sup>23</sup>-テトラトシル-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン

(59) : N<sup>1</sup>、N<sup>14</sup>-ビス[3-(N<sup>5</sup>、N<sup>9</sup>、N<sup>14</sup>、N<sup>18</sup>、N<sup>23</sup>、N<sup>27</sup>-ヘキサトシル-1、5、9、14、18、23、27-ヘアタザシクロトリアコンチル)プロビル]-N<sup>5</sup>、N<sup>10</sup>、N<sup>18</sup>、N<sup>23</sup>-テトラトシル-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン

(60) : N<sup>1</sup>、N<sup>1</sup>、N<sup>9</sup> -トリス[3-(N<sup>5</sup>、N<sup>9</sup> -ジトシル-1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロビル]-N<sup>4</sup>、N<sup>12</sup>-ジトシル-1、4、8、12-テトラアザシクロヘキサデカンアンモニウム・プロミド

## 【0101】実施例1

脱トシル化によるポリアミン臭素酸塩または塩酸塩の調製

トシル基で保護された環状ポリアミンおよび横層環状ポリアミン類のアミン基をアミンの臭素酸塩または塩酸塩として単離した。単離方法は、公知の手法(M.W. Hossei ni and J.-M. Lehn, Helv. Chim. Acta, 69, 587(1986))を修飾して行った。

1) 臭化水素酸による脱トシル化とその臭素酸塩の単離  
トシル化されたポリアミン類を25%ないし30% - 臭化水素 - 酢酸溶液と混合し、石炭酸(ポリアミン類にたいして40モル当量)を添加し、75°C程度に熱しつつ、24-36時間攪拌、反応させた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物にジエチルエーテルを添加し、攪拌し、上澄み液をデカントした。上澄み液が無色になるまでこの操作を繰り返した後、メタノールを添加し、同様の操作を繰り返すと、無色の臭素酸塩を固体として得た。

## 2) 臭素酸塩の塩酸塩への変換

20 予めカラム内で調製した陰イオン交換樹脂(Dowex 1X8)上部に、少量の水に溶解した環状ポリアミン臭素酸塩をチャージし、エタノール:水(1:1→1.5:1→2:1→3:1 v/v)により溶出し、溶出液はフラクションコレクターにより一定容量ずつ分画した。各フラクションを薄層クロマトグラフィ板上にスポットし、ニンヒドリン反応陽性分画を集め、濃塩酸を加えて、pHを約2とした後、減圧濃縮した。残留物に水を加えて溶解し、口過後口液にエタノールを添加した。析出する無色個体は環状ポリアミン塩酸塩であり、口取した後デシケーター(ドリエライト上)内で乾燥した。

【0102】脱保護前のトシル体と目的生成物との関係を以下に示す。

トシル体	目的生成物
(62)	1 <sub>34</sub>
(63)	2 <sub>35</sub>
(64)	3 <sub>33</sub>
(65)	4 <sub>34</sub>
(66)	5 <sub>52</sub>
(40)	6 <sub>12</sub>
40 (50)	7 <sub>1221</sub>
(51)	8 <sub>1229</sub>
(53)	9 <sub>16P</sub>
(41)	10 <sub>21</sub>
(42)	11 <sub>29</sub>
(43)	12 <sub>30</sub>
(44)	13 <sub>30</sub>
(45)	14 <sub>12A</sub>
(46)	15 <sub>21A</sub>
(47)	16 <sub>29A</sub>
50 (48)	17 <sub>30A</sub>

61

(49) 1830A  
 (61) 191224A  
 (60) 201214A  
 (56) 211216T  
 (57) 221226T  
 (58) 232216T  
 (59) 243026T

上記反応と精製法を適用することにより、下記の24種のポリアミン化合物を得た。

【0103】134 : 1、5、9、13、18、22、2 10  
 6、30-オクタアザシクロテトラトリアコンタン・8

HC1

235 : 1、5、9、13、18、22、27、31-オクタアザシクロペンタトリアコンタン・8HC1

333 : 1、5、9、13、17、21、25、29-オクタアザシクロトリトリアコンタン・8HC1

434 : 1、5、9、13、17、21、26、30-オクタアザシクロテトラトリアコンタン・8HC1

552 : 1、5、9、14、18、22、27、31、35、39、44、48-ドデカアザシクロドペンタコサン・12HC1

612 : 1、3-ビス(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロパン・6HBr

71221 : 1-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)-3-(1、5、9、14、18、-ペンタアザシクロヘネイコシル)プロパン・8HBr

【0104】81229 : 1-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)-3-(1、5、9、13、18、22、26-ヘプタアザシクロノナコシル)プロパン・10HBr

916P : 1、3-ビス[3-(N<sup>9</sup>-(3-(N、N-フタロイルアミノ)プロビル)-1、5、9、13-テトラアザシクロヘキサデシル)プロパン

1021 : 1、3-ビス(1、5、9、14、18-ペンタアザシクロヘネイコシル)プロパン・10HBr

1129 : 1、3-ビス(1、5、9、13、18、22、26-ヘプタアザシクロノナコシル)プロパン・14HBr

1230 : 1、3-ビス(1、5、9、14、18、23、27-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロパン・14HBr

1330 : 1、3-ビス(1、5、10、14、18、22、27-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロパン・14HBr

1412A : N<sup>1</sup>、N<sup>1</sup>-ビス[3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロビル]-1、5、9、トリアザシクロドデカアンモニウム・プロミド・8HBr

1521A : N<sup>1</sup>、N<sup>1</sup>-ビス[3-(1、5、9、14、18-ペンタアザシクロヘネイコシル)プロビル]-1、5、9、14、18-ペンタアザシクロヘネイコ

62

サンアンモニウム・プロミド・14HBr  
 1629A : N<sup>1</sup>、N<sup>1</sup>-ビス[3-(1、5、9、13、18、22、26-ヘプタアザシクロノナコシル)プロビル]-1、5、9、13、18、22、26-ヘ

アタアザシクロノナコサンアンモニウム・プロミド・20HBr

【0105】1730A : N<sup>1</sup>、N<sup>1</sup>-ビス[3-(1、5、9、14、18、23、27-ヘプタアザシクロトリアコンタンアンモニ

ウム・プロミド・20HBr

1830A : N<sup>1</sup>、N<sup>1</sup>-ビス[3-(1、5、10、14、18、22、27-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロビル]-1、5、10、14、18、22、27-ヘプタアザシクロトリアコンタンアンモニウム・プロミド・20HBr

191224A : N<sup>1</sup>、N<sup>1</sup>-ビス[3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロビル]-1、5、9、13、17、21-ヘキサアザシクロテトラコシル]プロビル)-N<sup>13</sup>-(3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロビル)-1、5、9、13、17、21-ヘキサアザシクロテトラコサンアンモニウム・プロミド・26HBr

201214A : N<sup>1</sup>、N<sup>1</sup>、N<sup>8</sup>-トリス[3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロビル]-1、4、8、12-テトラアザシクロテトラデカアンモニウム・プロミド・12HBr

211216T : N<sup>1</sup>、N<sup>9</sup>-ビス[3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロビル]-1、5、9、13-テトラアザシクロヘキサデカン・10HBr

221226T : N<sup>1</sup>、N<sup>14</sup>-ビス[3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロビル]-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン・12HBr

232126T : N<sup>1</sup>、N<sup>14</sup>-ビス[3-(1、5、9、14、18-ペンタアザシクロヘネイコシル)プロビル]-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン・16HBr

243026T : N<sup>1</sup>、N<sup>14</sup>-ビス[3-(1、5、9、14、18、23-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロビル]-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン・20HBr

上記各化合物の構造は、質量分析により確認した。結果を表9、10に示す。即ち、表9はFAB-MSスペクトルのデータ (JMS-HX110、イオン化電圧30KV、マトリックス: グリセロール) であり、表10はミリマスの測定結果及びFAB (+)-MSの最高ピーク (JMS-HX110 : イオン化電圧--kV、マトリックス: m-ニトロベンジルアルコール (NBA) 又はグリセロール (gly)) である。但し、1021、1

830A、202114A、211216T、221226T、232126T  
についてはTs体の分析データから、化合物を同定した。

\*【0106】  
【表9】

\*

化合物	分子組成	計算値 <sup>1)</sup> *	実測値(a/z)	帰属
134	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>8</sub> ·8HCl C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>8</sub>	776.524 484.804	739 703 665 629 593 557 521 485	M+H-HCl M+H-2HCl M+H-3HCl M+H-4HCl M+H-5HCl M+H-6HCl M+H-7HCl M+H-8HCl
235	C <sub>27</sub> H <sub>42</sub> N <sub>8</sub> ·8HCl C <sub>27</sub> H <sub>42</sub> N <sub>8</sub>	790.530 498.830	755 719 681 643 607 571 535 499	M+H-HCl M+H-2HCl M+H-3HCl M+H-4HCl M+H-5HCl M+H-6HCl M+H-7HCl M+H-8HCl
333	C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> N <sub>8</sub> ·8HCl C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> N <sub>8</sub>	762.498 470.778	725 699 651 615 579 543 507 471	M+H-HCl M+H-2HCl M+H-3HCl M+H-4HCl M+H-5HCl M+H-6HCl M+H-7HCl M+H-8HCl
434	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>8</sub> ·8HCl C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>8</sub>	776.524 484.804	739 703 665 629 593 557 521 485	M+H-HCl M+H-2HCl M+H-3HCl M+H-4HCl M+H-5HCl M+H-6HCl M+H-7HCl M+H-8HCl
562	C <sub>40</sub> H <sub>92</sub> N <sub>12</sub> ·12HBr C <sub>40</sub> H <sub>92</sub> N <sub>12</sub> ·12HCl C <sub>40</sub> H <sub>92</sub> N <sub>12</sub>	3212.32 1178.812 741.232(4+)	1307 1263 1227 1145 1101 1065 1019 983 901 821 741	M+H+8HBr M+H+7HBr+HCl M+H+7HBr M+H+5HBr M+H+4HBr+HCl M+H+4HBr M+H+3HBr+HCl M+H+3HBr M+H+2HBr M+H+HBr M+H

※※【表10】

【0107】

65

66

化合物	分子組成 (式量)	実測(m/z)	誤差(min)	PAB-最高確 率
612(868.174) 12-12-6HBr	C <sub>21</sub> H <sub>47</sub> N <sub>6</sub> (M+H-6HBr)	883.3840	-2.2	619.3(6,gly) M-3HBr
71221(1138.232) 12-21-8HBr	C <sub>28</sub> H <sub>63</sub> N <sub>8</sub> (M+H-8HBr)	911.5174	-0.2	917.12(6,gly) M-3HBr
81229(1434.268) 12-29-10HBr	C <sub>34</sub> H <sub>77</sub> N <sub>10</sub> (M+H-10HBr)	625.6354	+2.2	1191.28(3,gly) M-3HBr
916P(1518.586) P16-16P-8HBr	C <sub>49</sub> H <sub>79</sub> O <sub>4</sub> N <sub>10</sub> (M+H-8HBr)	871.6267	-1.9	1278(0.3,gly) M-3HBr
1129(2000.366) 29-29-14HBr	C <sub>47</sub> H <sub>107</sub> N <sub>14</sub> (M+H-14HBr)	867.8770	-3.4	1840(0.6,gly) M-2HBr
1230(2028.418) 30-30-14HBr	C <sub>49</sub> H <sub>111</sub> N <sub>14</sub> (M+H-14HBr)	895.9124 (NBA)	+0.7	1868(0.05,NBA) M-2HBr
1330(see above) 30-30-14HBr	C <sub>49</sub> H <sub>111</sub> N <sub>14</sub> (M+H-14HBr)	895.9164 (NBA)	+4.8	1868(0.05,NBA) M-2HBr
1412A(1322.286) 1212+12Br-8HBr	C <sub>24</sub> H <sub>53</sub> N <sub>6</sub> <sup>79</sup> Br <sup>81</sup> Br (M-12ring+HBr)	587.2713	+0.4	756.55(6,gly) M/Br+HBr
1521A(2192.472) 2121+21Br-14HBr	C <sub>38</sub> H <sub>84</sub> N <sub>10</sub> Br M-21ring-14HBr	759.6050	-1.3	1872(0.005,gly) M-Br-3HBr
1629A(3020.58) 2929+29Br-20HBr	C <sub>50</sub> H <sub>112</sub> N <sub>14</sub> <sup>79</sup> Br M-29ring-20HBr	987.8373 (NBA)	-0.4	1880(0.05,NBA) M-29ring-9HBr
1730A(3062.658) 3030+30Br-20HBr	C <sub>26</sub> H <sub>60</sub> N <sub>7</sub> <sup>79</sup> Br <sup>81</sup> Br 30ringBr+HBr	630.3288	+3.2	1908(0.02,gly)
191224A(3926.796) ((1224)2+2412-26HBr	C <sub>17</sub> <sup>13</sup> CH <sub>45</sub> N <sub>6</sub> <sup>79</sup> Br <sub>2</sub> <sup>81</sup> Br M-24ring-H-3HBr	585.1308	+3.9	
243026(2924.64) 302630-20HBr	C <sub>49</sub> H <sub>108</sub> N <sub>13</sub> M-20HBr-30ring	878.8899	+4.8	

## 【0108】実施例2

実施例1にて得られた化合物の内の14種類について抗HIV活性試験を以下の手法により行った。96穴マイクロタイタープレートに、種々の濃度の試験物質と共にHIV感染MT-4細胞を感染直後に加えた。試験物質のMT-4細胞に対する細胞毒性を知るために、ウイルス非感染細胞を同様に種々の濃度の試験物質と共に培養を行った。CO<sub>2</sub>インキュベーターで、37°C5日間培養した後、MTT法で、生存細胞数を測定した。抗ウイルス活性は、HIV感染による50%細胞破壊阻止濃度(EC<sub>50</sub>; 50% effective concentration), 細胞毒\*

\* 性は試験物質による50%細胞障害濃度(CC<sub>50</sub>; 50% cytotoxic concentration)でそれぞれ表現している。また、有効係数(Selectivity Index, SI)はCC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>として計算した。

(文献: 1) Pauwels et al., J. Virol. Methods, 20 (1988) 309-321.

2) Nakashima et. al., Antimicrob. Agents Chemother., 36(1992)1249-1255.)

## 【0109】

【表11】

化合物番号	CC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)	S I
5 <sub>62</sub>	74. 86	3. 76	20
6 <sub>12</sub>	518	204	3
7 <sub>1221</sub>	493	27	18
8 <sub>1229</sub>	127	7. 74	16
9 <sub>167</sub>	>685	225	>3
12 <sub>28</sub>	83	1. 3	62
13 <sub>28</sub>	228	1. 2	184
14 <sub>121</sub>	470	2. 5	191
16 <sub>281</sub>	8. 6	0. 67	13
18 <sub>281</sub>	6. 9	0. 94	7
20 <sub>12144</sub>	298	9. 8	31
21 <sub>12167</sub>	75. 5	1. 98	38
22 <sub>12267</sub>	302	8. 4	36
23 <sub>12267</sub>	47. 2	2. 3	21
硫酸	>1000	0. 838	>1193
デキストラン			
AZT	247. 25	0. 019	>13000
ddA	1582. 13	19. 2	82
ddI	>5000	18. 57	>269

フロントページの続き

(51) Int.Cl. 6

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 07D 403/14

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**